FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1934. N°

7

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

par

LÉON CHAUDRE

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

né à Saâles (Bas-Rhin) **le 4 décembre 1905**

L'anémie hypochrome chronique, dite idiopathique

Président : **M. Pr. MERKLEN,** Professeur

SCHIRMECK
IMPRIMERIE J. GIROLD
— 1934 —

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1934. N° 7

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

par

LÉON CHAUDRE

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

né à Saâles (Bas-Rhin) le 4 décembre 1905

L'anémie hypochrome chronique, dite idiopathique

Président : M. Pr. MERKLEN, Professeur

SCHIRMECK
IMPRIMERIE J. GIROLD
— 1934 —

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. FORSTER ✲ ✪ I.
Assesseur	N.....

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✲ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✲ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✲ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLES ✪ ✲ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✲ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	BORREL C. ✲ ✪ I.
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✲ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✲ ✪ I. AMBARD ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale	N . . . . STOLZ ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✲ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✲ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N.....

.... **Professeurs sans chaire :**

MM. ARON Max ✪ I.	MM. GERY ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.	FONTES ✪ A.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.	MM. KREIS ✪ A.
FONTAINE	LARROUSSE ✪ A.
GELMA ✪ I.	LE GUYON
GUNSETT ✲ ✪ I.	REISS
HANNS ✲ ✪ I.	SIMONIN ✲ ✪ I.
HUMBERT ✲ ✪ A.	VAUCHER ✲ ✪ A.
KAYSER	WAITZ
KELLER ✪ I.	WEISS A. ✪ A.
	WOLF

Agrégé libre : M. SIMON ✲ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire : M. ROMEY ✲ ✪ A.

Chargé d'un cours complémentaire : MM. MEYER M. ✪ A., ROEDERER

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MA GRAND'MÈRE.

A MES CHERS PARENTS

En témoignage de mon amour filial.

A MA FIANCÉE.

AUX MIENS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548008_0043

A mon Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR PR. MERKLEN

Médecin des Hôpitaux de Paris
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale

Dont la bienveillance à notre égard ne s'est jamais démentie.

Témoignage d'admiration, de gratitude, de respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROHMER

Professeur de Clinique Infantile

En remerciement de l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter durant notre première année d'Internat.

AU MÉDECIN-CAPITAINE H. GOUNELLE.

Lauréat du Val-de-Grâce
Licencié ès Sciences
Chef de Clinique Médicale

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG.

L'anémie hypochrome chronique, dite idiopathique

Introduction

Dans une communication à la séance du 6 juillet 1932 de la Société Française d'Hématologie, notre Maître le Professeur Pr. Merklen et le docteur Hugues Gounelle, rapportaient l'observation fort intéressante d'une anémie hypochrome de caractère essentiel, à étiologie inconnue.

Les particularités cliniques étaient les suivantes : chronicité de l'anémie, achylie gastrique, hémorragies, syndromes neuro et psycho-anémiques, hépatorésistance.

MM. Pr Merklen et H. Gounelle, en même temps qu'ils soulignaient la difficulté de classer ce complexe clinique dans le cadre nosologique actuel des anémies, insistaient sur son analogie avec un syndrome décrit ces dernières années sous le nom «d'anémie hypochrome avec anachlorhydrie», et considéré par certains auteurs comme une entité clinique au même titre que l'anémie pernicieuse de Biermer.

La littérature médicale en France est pauvre en observations de ce genre, et celle de M.M. Pr. Merklen et H. Gounelle est en tous points originale. Aussi pourrait-on croire de tels faits exceptionnels, si déjà, ils n'avaient fait l'objet de publications nombreuses de la part des auteurs étrangers.

Van Leeuwen, dans un article récent (in Klinische Wochenschrift, 6 mai 1933) écrit en substance:

« A mon avis, on prête encore trop peu d'attention à un tableau clinique d'apparition fréquente; on oublie même d'en faire mention dans les traités les plus modernes de pathologie interne.

La question, comme on le voit, est d'actualité. Cependant, elle n'a fait jusqu'à présent l'objet que de travaux dispersés. C'est pourquoi nous avons pensé qu'il n'était pas sans intérêt de consacrer notre travail inaugural à une étude d'ensemble de cette forme si particulière d'anémie hypochrome. Elle se différencie des autres anémies hypochromes banales, par le fait que son étiologie nous échappe, et qu'elle survient comme la biermérienne chez des sujets achyliques, ana ou hypochlorhydriques.

Ces deux caractères essentiels se retrouvent dans les définitions qu'en donnent les différents auteurs :

Anémie avec achylie de Faber.
Chloroanémie de Kaznelson, Reimann et Weiner.
Anémie achlorhydrique simple de Davies, Haden, Hare.
Anémie hypochrome achylique de Debenedetti.
Anémie hypochrome avec anachlorhydrie de Wough.
Anémie hypochrome essentielle de Schulten.
Anémie hypochrome primaire de Dameshek.

Nous adoptons l'expression d'anémie hypochrome idiopathique, terme qui a l'avantage de ne rien préjuger des relations pathogéniques encore très controversées, liant l'anémie aux troubles de la sécrétion gastrique.

***

Tel sera le plan de notre étude :

Première partie :

Chapitre I. Aperçu historique.
Chapitre II. Aperçu clinique et thérapeutique.
Chapitre III. Pathogénie.

Deuxième partie :

Chapitre I. Rapports de l'anémie hypochrome idiopathique avec certaines formes d'anémies hypochromes symptomatiques.

Chapitre II. Rapports de l'anémie hypochrome idiopathique avec l'anémie pernicieuse de Biermer.

Chapitre III. Rapports de l'anémie hypochrome idiopathique avec la chlorose.

Chapitre IV. Difficultés d'interprétation de certaines formes d'anémies hypochromes chroniques idiopathiques

Conclusion. —

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I.

Aperçu historique

C'est à Einhorn que revient le mérite, semble-t-il, d'avoir le premier, en 1903, attiré l'attention sur la dualité : achylie gastrique et anémie hypochrome. Il y avait alors près de trente ans que Fenwick avait dénoncé l'achylie gastrique comme symptôme fréquent au cours de l'anémie hyperchrome de Biermer. On sait l'importance de plus en plus grande attribuée à l'achylie dans la symptomatologie de cette dernière affection. Par contre, l'achylie en association avec une forme d'anémie hypochrome ne devait pas susciter le même intérêt, et la publication d'Einhorn devait passer inaperçu comme d'ailleurs les travaux ultérieurs de Knud Faber sur le même sujet. Ce dernier auteur (in Medizinische Klinik 1909, puis in Berliner klinische Wochenschrift 1913) rapporte les résultats d'examens du sang pratiqués chez les malades achyliques. Sur 207 cas, 22 étaient

atteints d'anémie pernicieuse de Biermer, alors que 37 présentaient une anémie de type chlorotique avec taux d'hémoglobine variant entre 85 et 65 p. cent dans 15 cas et inférieur à 65 p. cent dans 22 cas.

En outre, Faber, dans l'intention évidente de créer un syndrome nouveau, traçait à l'aide d'observations dont certaines sont relatées dans notre thèse, un tableau clinique fort détaillé de la nouvelle affection.

Jusqu'en 1924, date à laquelle intervient un travail de Faber et Gram, personne ne soulève plus cette question des rapports achylie et anémie en dehors des formes biermériennes, qui retenaient presqu'exclusivement l'attention.

En 1925, Nolen décrit un syndrome d'anémie hypochrome avec achylie qu'il assimile à la chlorose et désigne sous le nom de « Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica. »

C'est en réalité dans les dernières années que les recherches de Faber ont vu consacrer leur importance dans toute une série de publications, dont le nombre depuis 1929 va sans cesse croissant.

Sans doute, la grande diversité des aspects cliniques de l'anémie hypochrome idiopathique, sa symptomatologie souvent fruste, son évolution fréquemment torpide peuvent expliquer qu'elle soit restée pendant si longtemps inconnue.

D'autre part, relevons la difficulté d'assigner une individualité propre à un syndrome dont les éléments constants sont somme toute bien banaux, puisque consistant simplement en anémie de type secondaire avec déficience sécrétoire de l'estomac.

CHAPITRE II.

Aperçu clinique et thérapeutique

C'est en nous basant sur les nombreuses observations que nous avons consultées et dont les plus caractéristiques sont reproduites à la fin de ce travail, que nous passerons successivement en revue les divers éléments du tableau clinique, tant variables que constants, susceptibles de faire partie du cortège symptomatique de la maladie.

FRÉQUENCE.

L'anémie hypochrome idiopathique est une affection relativement fréquente. A l'opposé de certains auteurs, tels Altschuller et Parkes Weber qui publient des observations isolées, la majorité d'entre eux indique des chiffres beaucoup plus élevés.

En exemple, citons Faber avec 37 cas, Witts avec 101 cas, Kaznelson avec 25, Mills avec 23. Fait à sou-

ligner, la plupart ont été observés dans les pays nordiques anglo-saxons et scandinaves. Y a-t-il lieu là, comme pour beaucoup d'hémopathies, d'incriminer un facteur géographique ? Pour Debenedetti une prudente réserve s'impose à ce sujet. Personnellement nous inclinons à penser que, si dans certains pays cette anémie hypochrome apparait si peu fréquente, c'est que l'examen de sang n'est pas pratiqué de façon systématique au cours des achylies, des ana ou hypochlorhydries. Lorsque l'anémie est légère, les troubles fonctionnels sont souvent nuls, et cette éventualité est loin d'être rare. Rien d'étonnant alors, à ce que selon les auteurs et les pays, l'on constate de telles différences dans l'appréciation de la fréquence. Pour les uns, seules s'imposent à l'attention les atteintes graves amenant le malade à consulter pour des troubles subjectifs multiples, alors que les formes légères non recherchées passent inaperçues.

Quand Faber décrit 37 cas d'anémie hypochrome, quand Borgbjaerg et Lottrup, parmi 134 achyliques en trouvent la moitié d'anémiques avec hypochromie, ils se basent sur les résultats de l'examen de sang, la plupart des sujets n'ayant présenté que des signes subjectifs sommaires.

SEXE.

L'avis est presque unanime à considérer le sexe féminin frappé avec électivité.

Des 55 malades de Davies, 4 seulement sont des hommes. Witts, Wough, Van Leeuwen entre beaucoup d'autres, s'accordent à souligner cette prédominance chez la

femme. Seuls Kaznelson et ses collaborateurs indiquent une même proportion chez l'homme et chez la femme.

Chez cette dernière existe fréquemment un passé chargé de troubles menstruels: irrégularités des époques et surtout pertes abondantes de sang auxquelles certains auteurs attribuent un rôle dans l'étiologie de la maladie.

Pour l'instant, envisageons ces hémorragies au titre de causes occasionnelles contribuant à l'éclosion de l'état morbide, à sa persistance sous forme de maladie chronique, et l'on conçoit que la femme soit plus fréquemment atteinte en raison de ses hémorragies périodiques.

Chez l'homme cependant, des antécédents hémorragiques peuvent être décelés ; ce sont en particulier des hémorragies intestinales ou gastriques.

AGE.

L'anémie hypochrome idiopathique s'attaque de préférence aux adultes, mais ce serait une erreur de penser à son apparition que chez des femmes au delà de l'adolescence et en deçà de la ménopause : des jeunes filles de 18 à 20 ans, des femmes ayant dépassé la cinquantaine peuvent en être atteintes.

Parfois un caractère constitutionnel a pu être relevé, à preuve la malade de Mills anémique hypochrome idiopathique, dont la fille, âgée de 14 ans, présentait une anémie de type chlorotique

DÉBUT.

Le début de l'affection n'est guère facile à préciser. Chez certains, les troubles s'installent brusquement après

des pertes sanguines, des infections intercurrentes, une grossesse. Ces accidents, comme facteurs d'aggravation, permettent plus d'une fois de découvrir une anémie demeurée méconnue jusque-là. A l'inverse, chez d'autres, les premiers symptômes du mal sont apparus 5, 10, 15 ans auparavant et même pendant l'adolescence. Par un interrogatoire minutieux il n'est pas rare d'apprendre qu'un traitement fut autrefois institué pour une anémie effectivement reconnue, ou pour des troubles fonctionnels tels que vertiges, dyspnée d'effort, et dont l'origine ne fut pas rapportée à sa véritable cause.

Chronicité dans l'allure, telle est la caractéristique évolutive principale de l'anémie hypochrome idiopathique. Les rechutes décrites ne sont en réalité que des aggravations survenant sur un fond d'anémie variable chez les différents malades, mais constant pour chacun d'entre eux, à moins qu'intervienne un des facteurs précités d'aggravation: hémorragie, grossesse, infection. C'est une dissemblance fondamentale avec l'anémie de Biermer, qui procède par poussées séparées par des intervalles de bonne santé.

SYNDROME HÉMATOLOGIQUE.

Avec Sabrazès, remarquons que ses caractères hématologiques sont aux antipodes de ceux de l'anémie de Biermer. Il y a hypochromie des globules rouges, entraînant une valeur globulaire abaissée.

L'hypoglobulie peut être peu marquée aux environs de 4.000.000 ; l'hémoglobine étant relativement plus abaissée, la valeur globulaire s'en trouve réduite à

0,20 - 0,50. Cependant dans les cas très graves, les globules rouges descendent jusqu'à deux à trois millions et l'hémoglobine à 12 - 15 p. 100 (Dameshek, Suzmann).

Les hématies, de taille plus petite que normalement, sont microcytiques, caractère les opposant aux hématies mégalocytiques du Biermer.

Par contre, comme dans le Biermer on rencontre de la leucopénie avec lymphocytose relative, rarement de la polynucléose. Pour beaucoup d'auteurs, ce serait un argument du caractère primitif de l'anémie, les anémies secondaires donnant avant tout de la leucocytose par polynucléose.

Comme signes de régénération sanguine, anisocytose, poïkilocytose et exceptionnellement des hématies nucléées; ces dernières, pour Dameshek, s'observeraient dans les formes sévères de la maladie.

Le nombre des réticulocytes est abaissé et n'accuse de tendance à la montée qu'après thérapeutique martiale.

Les plaquettes sanguines ne sont pas toujours diminuées. La résistance globulaire ne s'écarte pas de la normale: l'anémie n'est pas du type hémolytique, ce que dénotent une résistance globulaire normale dans le sang et l'absence d'hémolyse tel que urobiline dans les urines. D'après Wough, les altérations de la crase sanguine ne seraient pas habituelles. Néanmoins Dameshek a vu une de ses malades couverte d'ecchymoses et de pétéchies. Le temps de saignement était prolongé. L'anémie hypochrome coïncidait avec une achlorhydrie gastrique. Le fer eut une action heureuse et immédiate sur les phénomènes hémorragiques et sur l'anémie.

Fatigue générale, essouflement facile, bourdonnements d'oreilles, tendances syncopales sont à des degrés divers

des conséquences fonctionnelles de cette anémie, qu'une angine banale, une poussée d'herpès, des infections minimes (Sisto) peuvent aggraver, mettant les malades dans l'obligation de s'aliter.

Cependant, mises à part ces formes graves à retentissement fonctionnel très marqué, la plupart des sujets ne ressentent guère de malaises et beaucoup d'entre eux, malgré des anémies déjà très prononcées, consultent uniquement en raison de leur pâleur d'aspect plutôt terreuse et bien distincte pour Sisto, de la pâleur subictérique des biermériens. Comme dernier signe anémique enfin, citons les souffles au niveau du coeur et des vaisseaux du cou.

SYNDROME GASTRO-INTESTINAL.

La haute importance clinique et pathogénique du syndrome gastro-intestinal dans l'anémie hypochrome idiopathique ressort avec évidence de la lecture de toutes les observations d'anémie hypochrome. L'insuffisance de la sécrétion gastrique en est l'élément le plus constant. D'où la place importante que lui ont assignée certains auteurs dans la définition de la maladie. A un moment où l'étude du chimisme gastrique ne se faisait qu'après repas d'Ewald, Faber, Nolen, Kaznelson ont décelé une achylie complète dans tous les cas d'anémie hypochrome. Aussi intitulent-ils cette affection: anémie hypochrome avec achylie ou encore chloro-anémie achylique.

Mais lorsqu'on eut employé l'histamine pour étudier le chimisme gastrique, on se rendit compte que plusieurs cas achyliques après repas d'Ewald, présentaient encore de la pepsine après injection d'histamine. Dès

lors Davies substitua à l'appellation d'anémie hypochrome avec achylie, celle d'anémie avec anachlorhydrie ou hypochlorhydrie.

Il serait d'ailleurs assez vain d'opiner pour l'une ou l'autre de ces expressions. Avec Bode et Weisswange reconnaissons après épreuve d'histamine trois catégories d'anémies hypochromes :

1. celles avec suc gastrique achylique,
2. celles avec anachlorhydrie, mais avec sécrétion pepsinique intacte,
3. celles avec hypochlorhydrie simple.

Quoiqu'il en soit de ces variations, l'altération du chimisme gastrique est dans l'anémie hypochrome idiopathique un fait bien établi. Elle ne souffre que de rares exceptions.

Dans 85 p. 100 des cas, Witts trouve de l'anacidité. Sur les 21 malades de Mills, 19 sont ana, 2 hypochlorhydriques.

Sur l'étiologie certaine de ces perturbations les avis sont partagés. Faber les attribue à une inflammation, à une gastrite, vérifiée à l'autopsie d'une malade morte d'une affection intercurrente. C'est également l'opinion de Gutzeit qui retrouve même au niveau de l'intestin grêle cet état inflammatoire.

Par ailleurs, ne faut-il pas tenir compte d'un facteur constitutionnel de déficience sécrétoire gastrique? Question difficile à résoudre. Le caractère occasionnellement familial de l'anémie hypochrome est un argument assez impressionnant. Ainsi Albu retrouve sept fois un caractère constitutionnel chez 31 enfants achyliques au-dessous de 10 ans.

Il serait prématuré d'accepter l'une de ces théories à l'exclusivité de l'autre, et pour rester éclectique, il y a lieu de penser qu'elles doivent contenir chacune une part de vérité.

Les troubles fonctionnels liés à cette hypochylie sont de sévérité variable. Troubles dyspeptiques légers, malaises épigastriques, flatulences, renvois, appétit capricieux en sont pour Davies des principaux signes. Plus graves sont le vomissement, l'anorexie et la diarrhée. Rarement continu, cet état diarrhéique se résoud souvent à des selles molles et mal moulées (Van Leeuwen). Très accusé, il peut être au centre du tableau clinique. C'est la forme signalée par Witts et appelée par Van Leeuwen « anémie hypochrome entérogène » par opposition à l'anémie hypochrome gastrogène. Nous l'étudierons à nouveau lors de la discussion sur la pathogénie.

SYNDROMES NEURO ET PSYCHO-ANÉMIQUES.

Les troubles nerveux et psychiques au cours de l'anémie hypochrome ne sont guère connus. En raison de leur fréquence dans l'anémie de Biermer, la tendance actuelle est de les considérer comme presque pathognomoniques de cette affection. C'est ainsi que Hurst soutient que les troubles médullaires ne se rencontrent que dans les anémies pernicieuses et non dans les anémies de type secondaire à valeur globulaire basse.

Dans un ordre d'idées contraires, dans une parfaite mise au point de la question, Pierre Mathieu dans sa thèse est catégorique: Les anémies qui se compliquent un jour ou l'autre de manifestations nerveuses peuvent être soit du type pernicieux soit du type secondaire.

Cette affirmation repose sur la vérification faite de troubles neurologiques et psychiatriques chez des malades présentant une anémie symptomatique, en l'occurrence surtout post-hémorragique .

Voici par exemple une observation de Bornhoeffer, d'un malade qui présenta subitement à la suite d'hémorragies intestinales, un état démentiel avec désorientation, délire de persécution, hallucinations auditives et visuelles, auxquelles vinrent s'ajouter des signes de polynévrite, tous symptômes liés à une anémie où l'hémoglobine était tombée à un taux particulièrement bas.

Pour aussi vrais qu'ils soient, de tels faits restent rares dans les anémies hypochromes secondaires. Dans l'anémie hypochrome idiopathique, ils ne sont pas habituels mais peuvent exister.

Quelles en sont les modalités cliniques? La psychasthénie est à mettre au premier plan. Dans la grande majorité des cas elle se borne à des accidents bénins d'asthénie, de fatigabilité, de manque d'énergie. Dans cette forme cependant, elle fait déjà partie du syndrome psycho-anémique au même titre que la psychasthénie au début du même syndrome dans la maladie de Biermer.

A un degré plus accentué, l'apathie, les idées tristes, le découragement, l'insomnie, les céphalées créent une sorte d'état neurasthénique auquel n'a pas échappé notre malade de l'observation I (Pr. Merklen et H. Gounelle). Cette malade présenta dès le début tous les signes d'une neurasthénie profonde qui ne devait plus jamais rétrocéder. On put assister chez elle à des phases d'excitation pendant lesquelles la malade, très irritable, se querellait avec le personnel infirmier. Une anxiété morbide sur sa situation de santé qu'elle jugeait déses-

pérée, semblait avoir provoqué ces troubles qui devaient aboutir à une tentative de suicide.

Des hallucinations, des délires, des phénomènes de désorientation ont été relevés dans l'état mental de l'une des malades de Dameshek.

Les troubles proprement neurologiques ne sont pas toujours bien caractérisés et se traduisent surtout par des symptômes discrets de fourmillements et d'engourdissements dans les doigts et les orteils. Leur analogie est frappante avec les dysesthésies dans l'anémie de Biermer. Des sensations plus variées et aussi plus douloureuses peuvent être ressenties: piqûres d'insectes, brûlures vives sur les différents segments cutanés, douleurs en ceinture le long des rebords thoraciques inférieurs. Tout récemment, Swift a rapporté l'observation de trois femmes de 35, 36 et 43 ans, se plaignant de prurit vulvaire remontant à des grossesses antérieures et coïncidant avec une achlorhydrie gastrique et une anémie de type chlorotique. Prurit et anémie disparurent par le fer, le foie de veau et l'acide chlorhydrique. L'auteur sur ce point attire l'attention des gynécologues et des dermatologistes. Il y a nécessité de pratiquer des examens systématiques de sang et de suc gastrique en face de prurit vulvaire qui ne fait pas sa preuve.

Malgré leur degré d'intensité faible, tous ces troubles nerveux seraient, pour Auersperg, à attribuer à une atteinte de la moëlle. D'ailleurs, les mêmes symptomes sont de constatation courante au début du syndrome neuro-anémique de la maladie de Biermer.

Le stade très avancé de dégénérescence combinée subaigüe de la moëlle a été, à notre connaissance, observé simplement dans les deux cas d'Auersperg et Catola. Le

premier concerne une femme de 25 ans chez qui apparaissent simultanément de la pâleur et des troubles de la motilité rendant la marche difficile. Par la suite, paresthésies très intenses dans les membres inférieurs et remontant jusqu'à l'ombilic avec douleurs en ceinture irradiant le long des espaces intercostaux. Sensibilités superficielles et profonde modifiées. Réflexes rotuliens et acheléens augmentés, spastiques. Réflexes abdominaux abolis. Signe de Babinski positif. L'achylie est complète. Aucune sécrétion même après histamine.
Hématies: 4.100.000 — Hémoglobine: 51 p. 100.
Valeur globulaire 0,73.

L'évolution fut marquée par une guérison rapide de l'anémie et des manifestations nerveuses par le fer à hautes doses. Après huit jours d'un tel traitement déjà, les dysesthésies cèdent, les troubles de la motilité régressent et la malade reprend ses occupations. L'estomac demeure anacide. Chez le sujet de Catola, même coexistence d'une anémie hypochrome chronique et de symptômes nerveux à prédominance pyramidale, mais cette fois, pas de modification de la sécrétion gastrique. Paraplégie avec impossibilité absolue de se tenir debout. Après un mois du traitement mixte arsenico-ferrugineux et hépatique, amélioration.

Chez la malade de l'observation I (Merklen - Gounelle), les accidents nerveux de quadriplégie, qui semblent avoir été les premiers phénomènes en date, ne sont pas sans analogie avec ceux publiés par Catola, encore que nous ne puissions l'affirmer avec certitude, les auteurs n'ayant pas assisté à leur développement. Il ne subsistait comme séquelles de l'atteinte médullaire

que de la difficulté et de l'incertitude dans la marche et une légère hyperréflexie. Les sensibilités superficielles et profonde n'étaient pas modifiées. Kaznelson a signalé des troubles médullaires atténués dans une anémie hypochrome idiopathique sur les 25 qu'il rapporte. Le réflexe achilléen était aboli.

Somme toute, si dans certains cas des troubles médullaires intenses et parfois précoces ont pu être mis en évidence, en général ceux-ci ne vont pas au delà des acroparesthésies. Naegeli considère ce fait comme caractéristique de la chloroanémie achylique dont les troubles neurologiques ne dépassent pas ce stade bénin.

Comment concevoir la pathogénie de ce syndrome neuro-psychique ?

Son interdépendance avec l'anémie est loin d'être établie. Son apparition au cours d'états hypochromiques de faible degré, son absence dans certaines anémies graves de type symptomatique, et enfin, la possibilité de persistance et d'aggravation malgré le retour du sang à la normale, plaident contre cette hypothèse.

Plus séduisante est la conception rattachant ces syndromes à l'insuffisance de la sécrétion gastrique.

Auersperg pressent ce rôle de l'achylie ou de l'anachlorhydrie dans le déterminisme des accidents neuropsychiques. Il remarque que c'est précisément dans les anémies hypochromes idiopathiques dont les sécrétions gastriques sont perturbées, que les paresthésies sont communes, alors qu'elles sont exceptionnelles au cours des anémies secondaires. Une objection toutefois: les cas d'anémies hypochromes idiopathiques sans modifications de la sécrétion gastrique.

La question doit être laissée en suspens. Vue d'ailleurs sous l'angle de l'anémie de Biermer, elle n'a pas encore trouvé de solution.

Bornons-nous simplement à enrégistrer cette coexistence d'un syndrome neuro-psychique avec l'anémie hypochrome idiopathique, fait qui va à l'encontre de la thèse de Warbourg et Joergensen de l'existence exclusive de cette association dans l'anémie de Biermer. En effet pour eux, chaque fois que l'anémie s'accompagne d'achylie, celle-ci serait mégalocytique et évoluerait toujours, bien que lentement, vers l'anémie pernicieuse; il y aurait un trépied nosologique: achylie, mégalocytose et neurasthénie. Faber et Borge les ont entre autres combattus en démontrant que la neurasthénie apparait également dans les achylies des anémies hypochromes microcytiques.

En résumé, que pouvons-nous conclure ?

Un syndrome neuro - psycho - anémique se rencontre dans l'anémie hypochrome idiopathique. Les manifestations psychiques de dépression neurasthénique en sont le trait le plus saillant. En présence d'un tel syndrome, même d'apparence bénigne, il importe d'évoquer une altération sanguine possible et ainsi de se souvenir de l'avertissement de Langdon: « Nombre de malades sont étiquetés neurasthéniques qui auraient été reconnus anémiques par un examen systématique du sang ».

DYSPHAGIE ET GLOSSITE.

En 1919, Kelly, sous le titre de « spasme à l'entrée de l'oesophage », et Paterson, sous celui de « un type clinique de dysphagie », décrivent des troubles de la déglu-

tition datant de plusieurs années chez des femmes d'âge moyen, dyspeptiques et anémiques, et font valoir un spasme à l'entrée de l'oesophage.

En 1922, Vinson relève 63 cas répondant à cette description, 51 chez des femmes, 12 chez des hommes. Ces sujets sont porteurs d'une anémie à valeur globulaire basse, interprétée comme secondaire à la restriction alimentaire imposée par la dysphagie. De la glossite vient se surajouter assez souvent à cette dysphagie.

Un nouveau syndrome comprenant 3 éléments: anémie, dysphagie et glossite était découvert. Sa vogue fut immédiate; ce fut le syndrome de Plummer-Vinson.

En 1926, Moersch et Conner en publient 65 cas chez des femmes de 23 à 63 ans. A la dysphagie s'ajoutent de l'atrophie de la muqueuse buccale, des fissures unguéales, de la splénomégalie, des paresthésies.

La question se précise quand Moersch et Conner, analysant le suc gastrique, trouvent 8 fois sur 10 de l'achlorhydrie. Il apparait alors nettement que le syndrome de Plummer — Vinson n'est pas autonome, mais doit s'intégrer dans le tableau clinique de l'anémie hypochrome idiopathique. Les travaux de Witts, ceux plus récents de Suzman sont formels. La dysphagie est une manifestation satellite de l'anémie hypochrome idiopathique.

Les principales caractéristiques de ce syndrome de Plummer — Vinson sont les suivantes :

De début brusque ou plus souvent progressif, la dysphagie est élective pour les solides, à tel point que les malades en sont réduits à n'ingérer que des liquides (Van Leeuwen). Antérieure à la constatation de modifications du sang, elle a pu être incriminée comme cause de l'anémie (Kelly, Paterson). Mais plusieurs observations de

Van Leeuwen et Suzmann témoignent que l'anémie et la dysphagie peuvent être contemporaines, et même que l'anémie peut précéder cette dernière. Dans notre observation I (Merklen — Gounelle), la dysphagie apparait tardivement après 2 années d'évolution chez une anémique que l'on pouvait estimer guérie.

Quelle est la fréquence de la glossite ? Pour Davies et Witts, 50 p. 100 des malades en seraient affligés. Pour Van Leeuwen, elle n'est absente que 3 fois sur 15.

Parmi les hypothèses concernant l'origine de la dysphagie, celle de Suzman a l'avantage de reposer sur des constatations anatomo-pathologiques. Dans un cas, cet auteur met en évidence à la nécrops une hyperkératinisation de l'épithélium lingual, pharyngé et oesophagien et de la dégénérescence atrophique des couches musculaires sous-jacentes. Il pense, malgré un certain degré d'infiltration leucocytaire de la sous-muqueuse, à la nature atrophique et non inflammatoire du processus. La dysphagie posséderait comme base un substratum organique et non, avec Moersch et Conner, une origine fonctionnelle, « hystérique ».

Les sensations gustatives anormales au niveau de la langue, celles désagréables ou même pénibles constrictives au niveau du pharynx, auraient la même origine: les lésions de l'oesophage se retrouvent au niveau de la langue et du pharynx.

Mais doit-on suivre Suzman quand il dénie tout rôle à l'inflammation ?

C'est qu'en effet, dans bien des circonstances, la glossite revêt outre le caractère atrophique, celui de la glossite inflammatoire typique comme dans le Biermer. Nolen et Kaznelson indiquent même une inflammation d'as-

pect herpétique avec formation sur les bords et la pointe de la langue de petites vésicules douloureuses (Blaeschen de Kaznelson). L'inflammation ne peut donc être écartée de façon certaine.

La glossite et la dysphagie, seules ou associées dans le syndrome de Plummer — Vinson, ne sont ainsi pas pathognomoniques de la maladie de Biermer.

TROUBLES DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES.

Des troubles trophiques de la peau et de ses annexes se développent parfois au cours de l'anémie hypochrome idiopathique. C'est la fragilité de certains territoires cutanés, celle des commissures labiales et des extrémités des doigts en particulier.

D'après Davies et Van Leeuwen, il s'agit surtout de fissures en général superficielles, de rhagades, ou encore d'excoriations très douloureuses.

Kaznelson le premier signale des modifications unguéales particulières à l'anémie hypochrome idiopathique. Les ongles perdent de leur poli, deviennent rugueux, leur striation longitudinale s'exagère; puis s'aplatissant, ils se recourbent et prennent l'aspect « d'ongles en cuillers». C'est la « coïlonychie » de Kaznelson. Witts, Davies, Van Leeuwen retrouvent cette coïlonychie à plusieurs reprises. Récemment, Broekema l'observe chez deux femmes de 35 et 39 ans et insiste sur les erreurs de diagnostic.

Eczéma unguéal, kératose sous-unguéale, trichophytie, syphilis sont très souvent, et à tort, incriminés.

Par ailleurs, Van Leeuwen a constaté comme autres troubles trophiques du côté des phanères, une chute des cheveux et la perte des dents.

SPLÉNOMÉGALIE.

L'éventualité d'une grosse rate a retenu l'attention de presque tous les auteurs. Moersch et Conner l'ont notée chaque fois chez leurs malades. Sa fréquence est telle pour Mc. Cann et Dye qu'ils n'hésitent pas à étiqueter l'anémie hypochrome idiopathique « chlorotic anemia with achlorhydria, splenomegaly and small corpuscular diameters». A l'inverse, Van Leeuwen ne la signale que deux fois sur quinze. Davies en fait l'apanage des formes graves.

La participation de cette splénomégalie dans la constitution de l'anémie n'a pas été envisagée. De toutes façons, on n'a jamais décelé de stigmates d'hémolyse sanguine, ce qui autoriserait de la mettre en parallèle avec la grosse rate des hémolytiques.

SIGNES GÉNÉRAUX.

L'état général demeure chez la plupart des sujets excellent. Ces anémiques sont pour Wough plutôt des hypocondriaques que de vrais malades ; l'examen du sang est nécessaire pour les dépister. Beaucoup ont conservé un état d'embonpoint relatif, comparable à celui des biermériens (Mills). Peu sont amaigris. Il n'en est pas toujours ainsi. Reportons-nous à l'observation IV de Kaznelson. Un état général précaire, de l'amaigrissement, de la pâleur et une température subfébrile avaient donné le change pendant un certain temps avec une affection bacillaire. Beaux exemples également de fièvre anémique chez des patients de Nolen et Schulten.

Après avoir envisagé dans leurs détails chacun de ces

symptômes, efforçons-nous de déterminer la place respective qui leur revient dans le tableau clinique.

Les observations d'anémie hypochrome idiopathique ne sont évidemment pas superposables. Les signes précités ne s'y retrouvent pas tous dans leur intégralité. Tel tableau clinique comporte des signes que le suivant ne présente pas.

L'anémie n'est pas toujours assurément un des premiers signes en date.

Chez plusieurs malades de Van Leeuwen, les altérations des ongles , les fissures des commissures labiales et des extrémités des doigts, la fatigue, la dysphagie précèdent parfois de plusieurs années l'hypohémoglobinémie. D'autres fois, l'abaissement de l'hémoglobine est si faible, que l'anémie n'est pas reconnue.

En exemple, cette malade souffrant depuis 10 ans de coïlonychie et de fissures douloureuses des extrémités digitales, pendant 8 années consécutives de douleurs linguales et seulement dans les quatre dernières années de troubles spécifiquement anémiques.

C'est précisément de ce polymorphisme que chaque symptôme, aussi inconstant soit-il, tire son importance clinique car, l'affection au début se présente sous un masque monosymptomatique variable.

Cette pluralité des formes cliniques de l'anémie hypochrome idiopathique doit inciter, en face des symptômes précités isolés ou groupés, à pratiquer un examen du suc gastrique et du sang. Ainsi s'exprime Van Leeuwen qui a pu vérifier l'insuffisance de la sécrétion gastrique et l'anémie chez plusieurs malades avec coïlonychie, fissures aux angles de la bouche et aux extrémités des doigts.

La connaissance de ces faits implique comme sanction thérapeutique importante, de s'attaquer au traitement général antianémique, au lieu de chercher à améliorer des conditions locales. Une malade de Van Leeuwen qui souffrait depuis 10 ans de coïlonychie et ensuite de fissures douloureuses des extrémités digitales avait consulté plusieurs médecins; tous les traitements échouèrent jusqu'à ce que l'on eut reconnu la véritable nature de la maladie.

En somme, il est légitime d'avancer que ces symptômes même isolés, ne sont pas de simples manifestations secondaires, mais de signification toujours grande. Lorsqu'on les rencontre, il importe d'examiner le suc gastrique et le sang.

EVOLUTION ET PRONOSTIC.

L'évolution de l'anémie hypochrome idiopathique est essentiellement chronique s'étendant sur plusieurs années. Il n'y a pas, comme nous l'avons déjà vu, de tendance aux rémissions spontanées.

Chez un malade de Van Leeuwen, l'anémie dure depuis onze ans, chez un autre depuis dix-huit ans, sans que des transfusions répétées apportent d'amélioration durable. En dernier lieu, la formule sanguine donne 1.650.000 hématies, un taux de 11 p. 100 d'hémoglobine et 0,43 de valeur globulaire. Wough suit une femme pendant deux ans traitée sans succès par tous les moyens, y compris splénectomie.

Hormis les récidives par suspension du traitement par le fer, l'évolution peut être entrecoupée de fausses rechutes. En réalité, ce sont des infections intercurrentes,

des hémorragies, des grossesses qui constituent des circonstances aggravantes.

Le pronostic quoad vitam reste bon. Kaznelson rapporte un seul décès dans un cas de grande cachexie. Sur 22 malades, Faber signale une seule mort par affection intercurrente. Néanmoins, l'anémie hypochrome idiopathique constitue une infirmité dont les conséquences ne sont jamais négligeables chez les sujets qui en sont atteints.

TRAITEMENT.

La connaissance dans l'anémie hypochrome idiopathique d'un médicament vraiment efficace, remonte aux observations de Faber et de Gram en 1924, sur l'action pour ainsi dire spécifique du fer à hautes doses.

Pourtant, Faber en 1909, était arrivé à des conclusions différentes. Discutant les rapports de la chlorose avec l'anémie hypochrome achylique, il établissait une distinction sur les réactions vis-à-vis du fer, effectif dans la chlorose et inopérant dans l'anémie hypochrome achylique. C'est que, à l'époque, il n'utilisait ce médicament qu'aux doses usuelles et n'avait pas expérimenté les fortes doses, aujourd'hui reconnues nécessaires.

En passant, citons les autres traitements mis en oeuvre.

L'hépatothérapie, quel que soit le moyen employé, a toujours abouti à des échecs. Les transfusions sanguines en séries ne sont suivies que d'une amélioration toute passagère. A l'inverse de ce qui se passe dans l'anémie de Biermer, la viande digérée par du suc gastrique normal reste sans action (Beebe et Wintrobe). L'acide chlor-

hydrique dilué seul n'a pas de meilleur effet. Seul le fer à dose convenable demeure, de l'avis unanime, le médicament de choix.

La plupart des auteurs, surtout allemands, recommandent le fer réduit, Schulten, à raison de 5 à 10 grammes par jour, Kaznelson, à raison de 3 à 6 grammes. Dameshek préconise le citrate de fer ammoniacal en solution à 25 p. 100 administré quotidiennement dans les proportions de deux à huit grammes. Mills conseille le carbonate de fer, Heath, le citrate de fer et le carbonate de fer. D'autres auteurs employent indifféremment le protoxalate, le protoiodure avec les mêmes succès à condition que la posologie soit suffisante. Doses considérables de fer en comparaison de celles employées jusqu'à présent dans le traitement des anémies.

Heath apporte des données expérimentales du plus haut intérêt. Son travail est basé sur l'étude de 88 cas d'anémies hypochromes d'étiologie variée parmi lesquelles des anémies hypochromes idiopathiques.

L'auteur étudie en premier lieu les réactions réticulocytaires et hémoglobiniques au traitement ferrugineux dans ces différents états, et constate que dans l'anémie hypochrome idiopathique la dose de fer nécessaire, « optimale » pour déclancher une poussée réticulocytaire et une augmentation de l'hémoglobine, est supérieure à celle qui produit les mêmes effets dans les anémies symptomatiques. Puis, comparant les réactions des taux réticulocytaires et hémoglobiniques, Heath constate que les fortes doses prescrites pendant 8—12 jours se sont montrées doses optimales dans 40 % des cas,

alors que dans les mêmes conditions les doses faibles ne donnaient de résultats comparables que dans 19 % des cas. Si la quantité de fer administré est forte aux environs de un gramme et que la réponse réticulocytaire soit faible, c'est qu'il intervient des complications et notamment de l'infection. Enfin, s'appuyant sur le pourcentage de fer contenu dans l'hémoglobine néoformée, Heath conclut que le pourcentage d'utilisation dans l'anémie hypochrome idiopathique est moindre que celui de l'anémie hypochrome sans anachlorhydrie due à des pertes de sang.

Ces résultats sont la confirmation indubitable de l'efficacité plus grande des fortes doses de fer. C'est là sans aucun doute un élément distinctif important d'avec les formes communes d'anémies symptomatiques.

Un facteur individuel entre certainement en ligne de compte comme le fait supposer de beaux résultats enregistrés avec des doses de fer moins massives mais encore relativement élevées.

Pour Van Leeuwen, la dose de fer à employer peut être réduite si on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué (3x15 gouttes par jour).

L'explication parait être l'ionisation du fer réalisée à l'état normal par l'acide chlorhydrique du suc gastrique.

« L'ionisation, comme le déclare notre maître Fontès, commande l'absorption, donc chez l'anémique, l'hématopoièse. »

Schirokauer d'ailleurs, a montré l'existence dans le suc gastrique, de fer sous forme ionisée.

L'ingestion d'acide chlorhydrique dilué se supplée à la diminution ou à l'absence d'acide dans le suc gastrique.

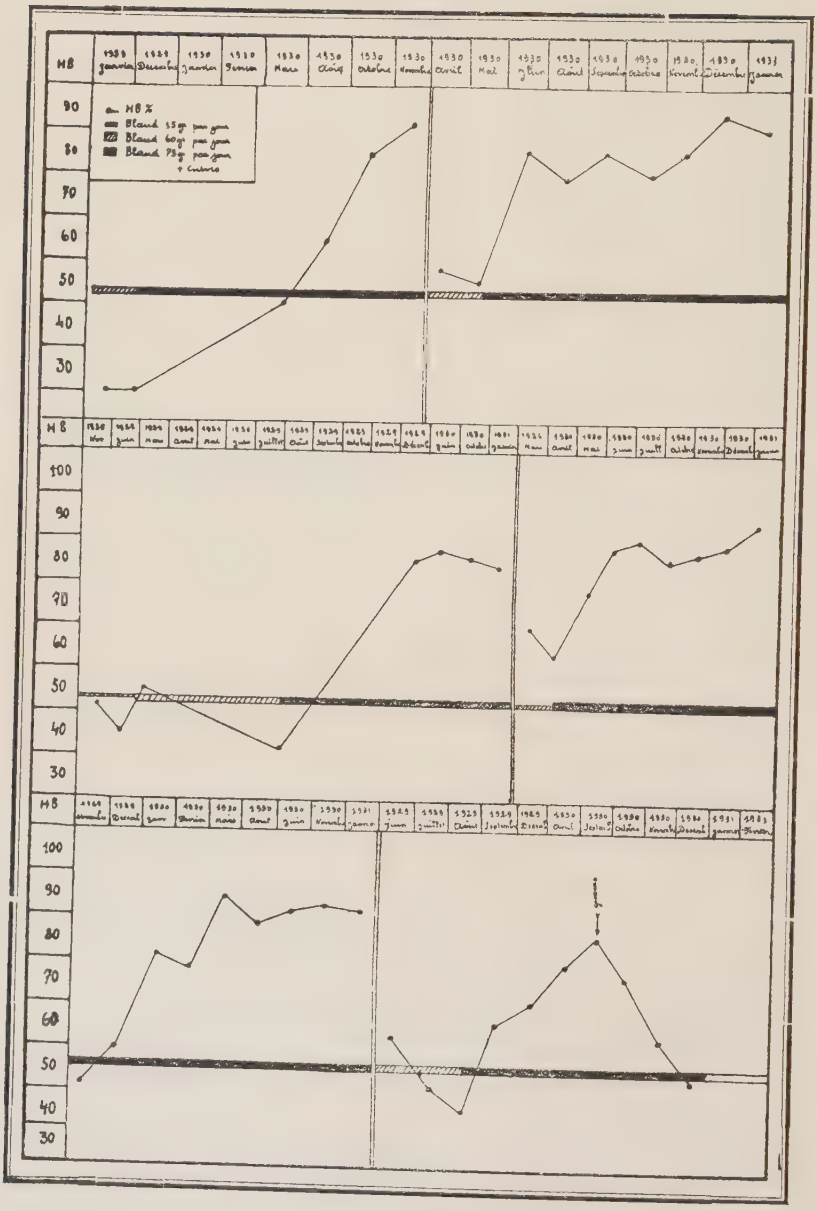
Il est toujours bon de commencer par des doses modérées, deux grammes de citrate de fer ammoniacal par jour par exemple (Heath) pour atteindre graduellement six grammes. Ce procédé évite aux malades des accidents toxiques possibles (phénomènes dyspeptiques, vomissements, diarrhées). Exceptionnelle, cette intolérance s'est manifestée chez notre malade de l'observation I qui, déjà avant son hospitalisation, supportait mal les médicaments à base de fer.

Le fer à posologie convenable, constitue donc un médicament de choix, mais sa spécificité est-elle réelle, et ne connait-on pas d'autres substances aussi actives ?

L'action du cuivre a été étudiée mais surtout dans une thérapeutique mixte, dans des circonstances où le fer était conservé. Le tableau I, p. 40, reproduit une série d'expériences de Mills prescrivant du fer seul et du fer combiné au cuivre. Il saute aux yeux que ce dernier a eu sa large part dans l'augmentation de l'hémoglobine.

Notre observation (observation I) est également caractéristique à cet égard. Toute thérapeutique était restée inactive jusqu'au jour où l'on a recours au cuivre (sulfate de cuivre, solution à 10 %, 3x4 gouttes par jour). Les hématies passent rapidement de 3.340.000 à 4.530.000 et l'hémoglobine de 50 à 91 p. cent (voir tableau VI p. 96). L'addition du cuivre, même à très petites doses du milligramme, rend ainsi l'action du fer plus efficace.

Tableau I.


Hb
Hb %
Blaud 15 g par jour
Blaud 60 g par jour
Blaud 75 g par jour
+ Cuivre

Comment interpréter cette action ?

Elvehjem, Steenbock et Hart ont bien montré que le cuivre ne fait pas partie de la molécule d'hémoglobine. Le cuivre intervient-il à titre de catalyseur ou d'excitant direct de l'hématopoièse ? Question obscure que les expérimentateurs n'ont pas encore élucidée.

Giffin et Watkins étudient l'action séparée du cuivre et du manganèse. Sous eux, l'élaboration de l'hémoglobine nécessite du fer, mais se trouve facilitée par l'adjonction du cuivre, alors que le manganèse demeure sans effet.

Résultats.

D'une façon générale, l'anémie s'efface promptement en l'espace de 8 à 15 jours (Kaznelson) ; cependant dans certains cas, une cure prolongée de 6 à 12 semaines s'avère nécessaire (Davies).

Le fer, seul ou associé au cuivre, provoque une régénération globulaire précédant d'assez loin l'enrichissement hémoglobinique des hématies. Quelquefois la reconstitution sanguine se marque par de l'hyperglobulie, l'hémoglobine restant alors très en retard (Debenedetti). Sur les troubles gastro-intestinaux, le fer fait merveille: diarrhées, douleurs abdominales, nausées, ballonnement et surtout anorexie sont immédiatement jugulés. Comme le souligne Dameshek, les malades recouvrent un appétit « vorace ».

C'est en s'inspirant de ces bons résultats que Kaznelson donne du fer dans l'achylie ou l'hypochylie simple sans anémie, chaque fois qu'il croit avoir affaire à une forme précoce de la maladie. Conformément à son attente, les troubles digestifs rétrocèdent rapidement.

Fait bien curieux, Heath par deux fois observe une réapparition de l'acidité gastrique normale dans l'anémie hypochrome et Keefer, d'après Davies, aurait fait des constatations analogues.

Le syndrome neuro-anémique est heureusement influencé. Les observations d'Auersperg et de Catola sont très démonstratives quant à l'action du fer sur la dégénérescence médullaire. A plus fortes raisons, le fer produit des effets analogues au stade précoce des paresthésies.

Même efficacité habituelle sur le syndrome psychique, encore que nous n'ayons pu le constater dans notre cas où les troubles psychiques persistèrent malgré la guérison momentanée de l'anémie.

Les troubles trophiques régressent. Coïlonychie, fissures labiales et digitales, inflammation et même atrophie linguale sont améliorées ou guéries. Suzman assiste parfois à une véritable régénération des papilles linguales.

Seule de tous les symptômes, la dysphagie reste rebelle au traitement. Elle ne disparait que lentement ou la dernière et encore de façon incomplète (Dameshek). Elle persista et s'accentua chez notre malade I.

Ce sont ces résultats manifestes, complétés par une amélioration parallèle de l'état général et d'une reprise de poids, qui ont conduit Kaznelson à écrire : « Nous ne connaissons pas de cas qui n'aient pas réagi favorablement à cette thérapeutique et, d'après notre expérience personnelle, le fer constitue un médicament spécifique de l'anémie hypochrome idiopathique ».

La guérison est-elle durable ?

Dans certaines observations de Faber et Gram, guérison définitive

Kaznelson, Reimann et Weiner suivant plusieurs malades durant plusieurs années, expriment la même opinion.

Cependant, la majorité des auteurs s'accorde à considérer l'anémie hypochrome idiopathique comme une affection récidivante si l'on suspend le traitement. Davies et Heath insistent donc sur la nécessité d'un traitement d'entretien par petites doses de fer pour éviter les rechutes. Un bel exemple de telles récidives après arrêt du traitement est consigné dans l'observation VII de Dameshek.

CHAPITRE III.

Pathogénie

Les données anatomo-pathologiques de l'anémie hypochrome idiopathique ne fournissent guère d'indications. Tout ce qu'elles permettent d'établir, c'est que l'image de la moëlle diffère du tout au tout de l'anémie biermérienne. Chaque fois, pour Kaznelson et Dameshek, la moëlle se trouvait en réaction normoblastique et non mégaloblastique comme dans le Biermer.

Sur la pathogénie de l'anémie hypochrome idiopathique deux courants d'idées: aucune des thèses n'autorise des conclusions définitives. Pathogénie endocrinienne pour Altschuller; gastro-intestinale pour Faber, Kaznelson, Van Leeuwen, mais avec des variantes quand il s'agit d'expliquer le mécanisme intime qui préside à l'éclosion de la maladie.

A l'achylie, Faber reconnait un rôle favorisant des pullulations microbiennes dans les parties supérieures de l'intestin grêle; d'où production de toxines hémolytiques.

Dans un ordre d'idées voisin, Kaznelson incrimine des phénomènes toxiques microbiens à point de départ intestinal et s'attaquant aux organes hématopoiétiques.

Tout autres sont les conceptions de Van Leeuwen, Dameshek etc.. Tirant argument des acquisitions récentes sur le métabolisme du fer, ces auteurs assimilent l'anémie hypochrome idiopathique à une maladie par carence ferrugineuse. Le déficit proviendrait d'une résorption de fer défectueuse au niveau du grêle, le fer n'étant pas ionisé dans un estomac ana ou hypochlorhydrique. Ainsi s'explique, comme nous l'avons souligné, l'importance qu'attache Van Leeuwen à donner conjointement au fer de l'acide chlorhydrique.

Mais ce n'est pas tout. Les phénomènes précédents sont encore aggravés par les seules modifications intestinales secondaires à l'anacidité gastrique, par le processus d'entérite, avec ses corollaires d'inabsorption des graisses et du fer alimentaire.

Ainsi, l'apparition du syndrome tiendrait à un manque de résorption du fer au niveau du tractus gastro-intestinal, incapable d'abord de l'ioniser, ensuite de l'absorber. Cette thèse est confirmée par l'expérience de Heath décelant une moindre utilisation du fer dans l'anémie hypochrome idiopathique que dans les anémies symptomatiques. L'anémie hypochrome entérogène de Van Leeuwen, anémie hypochrome à prédominance de symptômes intestinaux sans altération du chimisme gastrique, releverait également d'une carence martiale attribuable à la mauvaise assimilation, due à l'inflammation primitive de l'intestin.

L'estomac, mais encore l'intestin participent donc à la constitution de ces anémies. Ainsi s'exprime Porges qui constate la même bonne action du fer au cours des anémies hypochromes des entéritiques.

Dans le domaine expérimental, Morawitz, Gutzeit, Rowland et Simpson voient des anémies hypochromes s'installer après des résections gastriques et des gastro-entérostomies.

Gutzeit par exemple, réalise une résection totale de l'estomac chez 7 chiens et pendant 3 à 7 mois examine leur sang. Au début, légère augmentation de l'hémoglobine, puis progressivement anémie de type toujours identique: aplastique hypochrome.

Rappelons d'autre part le rôle capital assigné aux muqueuses digestives dans la production de l'anémie hyperchrome de Biermer.

L'hypothèse de Van Leeuwen, étayée sur ces faits d'ordre expérimental est très séduisante; représente-elle à elle seule toute la vérité ?

Altschuller ne le pense pas. L'achylie ou l'hypochylie pour lui n'entrent pas en ligne de compte dans la production de l'anémie. Il envisage le phénomène de l'hématopoièse comme se déroulant en trois phases successives: production d'érythrocytes non colorés, saturation par l'hémoglobine et, en dernier lieu, mise en liberté dans la circulation d'érythrocytes mûrs. Ces différentes fonctions de la moëlle osseuse seraient dans les conditions normales coordonnées par un mécanisme régulateur de nature endocrine. Cette régulation endocrinienne fonctionnelle faillirait-elle, qu'une dissociation surviendrait dans les fonctions érythropoiétiques. La sa-

turation par le fer devenant imparfaite et insuffisante. l'anémie hypochrome idiopathique se développerait.

Dans ces conditions, le fer, médicament de choix, est avant tout un agent de régularisation endocrine et comme tel, préside indirectement à la synthèse de l'hémoglobine.

Van Buchem se rallie également à la thèse d'une dysharmonie dans l'activité du système endocrinien.

Sans contredit, celui-ci joue bien son rôle dans l'hématopoièse, mais à notre sens, il serait abusif de lui reconnaître une action exclusive dans la genèse de l'anémie hypochrome idiopathique.

Altschuller relègue au second plan l'achylie ou l'anachlorhydrie car, seuls deviennent anémiques, un nombre restreint d'achyliques. Certes, les troubles du chimisme gastrique sont fréquents et le pourcentage d'anachlorhydriques, comme le fait remarquer Moschkowitz, augmente à chaque décade. Que ces gastriques ne soient pas en même temps anémiques, ne prouve pas cependant qu'ils ne le deviendront pas un jour. Des cas d'anémies de Biermer ont été signalés chez qui l'achylie précéda de treize et même vingt ans le début de l'anémie. Faber cite trois cas où l'achylie précéda de 3 à 9 ans les premiers signes sanguins. Rappelons d'autre part que bien souvent nombre d'anachlorhydriques sont de petits anémiques méconnus.

Il nous apparait donc que l'achylie représente un facteur très important dans la forme clinique habituelle de l'anémie hypochrome idiopathique, celle que Van Leeuwen a intitulé « anémie hypochrome gastrogène ». Mais il est encore prématuré de considérer comme définitive l'opinion qui lui impute les troubles métaboliques du

fer. Ces dernières années ont été marquées par la découverte de principes antianémiques (foie de veau, viande digérée par du suc gastrique normal), suppléant dans le Biermer à un principe intrinsèque déficient, et peut être le fer n'est-il dans l'anémie hypochrome idiopathique qu'un de ces éléments.

Pour terminer, signalons les conceptions de Witts de la doctrine constitutionnelle, en raison du caractère parfois familial de l'anémie hypochrome idiopathique. Au fait, cette prédisposition n'est-elle pas inhérente à l'achylie ou à l'anachlorhydrie qui seraient elles-mêmes constitutionnelles ?

DEUXIEME PARTIE.

CHAPITRE I.

Rapports de certaines formes d'anémies symptomatiques avec l'anémie hypochrome idiopathique

Ce n'est pas un diagnostic différentiel de l'anémie hypochrome idiopathique que nous avons en vue. Celà nous conduirait trop loin à travers une étude fastidieuse des divers facteurs exogènes capables de susciter des anémies à valeur globulaire basse. Avant tout, nous évoquerons les faits qui, soit par leur intrication avec l'anémie hypochrome idiopathique, soit éventuellement par leurs relations directes avec elle, peuvent en rendre très malaisée la distinction clinique.

A. ANÉMIES PAR HÉMORRAGIES ET ANÉMIE HYPOCHROME IDIOPATHIQUE.

Voici un malade, journalier de profession, âgé de 67 ans, suivi par nous pendant plus d'un an et demi. Hos-

pitalisé à la Clinique Médicale A du 4-4-1932 au 22-7-32 pour hémorragie intestinale violente avec forte anémie de 1.100.000 hématies, nous l'avons régulièrement suivi en observation ambulante du 3-2-1933 au 7-9-1933.

Sujet adultéré par l'éthylisme, présentant de l'hépatomégalie avec des signes d'insuffisance hépatique légère (urobilinogènurie). Par ailleurs pas d'anomalies organiques.

Transit radiologique, lavement baryté et rectoscopie restent muets. Tout au plus décèle-t-on quelques hémorroïdes très pâles sans suintement sanguin.

Hématies	1.900.00
Hb.	16 %
Val. globul.	0,42
Leucocytes	4.000
Temps de saignement	6'
Temps de coagulation	10'

La réaction du gaïac dans les selles positive à l'entrée, demeure par la suite négative.
Recherche des parasites : néant.

En somme, hémorragie intestinale dont l'origine hépatique ne parait pas douteuse.

Sous l'influence de multiples traitements dont on trouvera le détail dans le tableau II. p. 54, les hématies progressent de 1.100.000 à 4.100.000.

L'hémoglobine cependant ne suit pas d'ascension parallèle et ne dépasse pas 40 p. 100.

C'est dans cet état que le malade quitte l'hôpital.

Le 3-2-1933, nous le retrouvons dyspnéique et se plaignant de baisse de la vision. Durant les cinq mois durant lesquels nous l'avons perdu de vue, à trois reprises en-

core des hémorragies intestinales de sang rouge rutilant se seraient manifestées. Moins importante que les précédentes, la dernière remonte à quatre semaines.

A l'examen du 3-2-1933, aucun élément nouveau n'autorise à modifier le diagnostic ou à orienter vers la possibilité d'une ulcération ou d'un néoplasme digestif.
L'anémie hypochrome persiste avec: hématies 4.740.000 et hémoglobine 60 p. 100 Valeur globulaire: 0,63

Le patient refuse le tubage gastrique et reste récalcitrant à toute thérapeutique. Aucun traitement n'est institué. L'anémie suit spontanément son cours.

Les pertes sanguines ne se produisent plus.

C'est après sept mois que l'hémoglobine atteint, le 7-9-1933, 90 p. 100.

L'observation précédente est bien représentative de l'anémie symptomatique post-hémorragique. Sans doute nous sommes dans l'ignorance de la qualité du chimisme gastrique. Il n'en reste pas moins que l'état anémique est apparu chaque fois après hémorragies, calquant son intensité sur leur fréquence ou leur importance, et surtout qu'il a spontanément rétrocédé. Ce dernier point constitue assurément un caractère distinctif de premier ordre d'avec l'anémie hypochrome idiopathique qui, livrée à elle-même n'a aucune tendance à disparaître. Mais d'autre part, l'intérêt tout spécial de notre précédente observation réside dans cette évolution prolongée de 7 mois, d'allure chronique, qui peut donner le change pour une anémie idiopathique. C'est une illustration de faits semblables décrits en 1928 par Lavatelli. Cet auteur rapporte plusieurs cas d'anémies hypochromes chroniques secondaires à des pertes de sang hémorroïdaires longtemps répétées. Comme trait essentiel, amélioration

Tableau II. — *Malade N . . .*

Dates	Hématies	Hb. %	Val. glob.	Polychromatophilie	Anisocytose Poïkilocytose	Leucocytes	Temps de saig.	Temps de coagul.	Thérapeutique
4-4-32	1.100.000	—	—		—		6'	10'	Transfusion de 300 cmc, suivie de l'administration, pendant 19 jours, de 2 tubes d'Exhépa.
7 —	1.900.000	16 %	0,42	0	+	4.000			
12 —	1.820.000	18 %	0,49	0	+	4.500			
16 —	1.600.000	16 %	0,50	0	+				Adjonction de cacodylate de soude (injection sous-cut. de 0,05 gr. par jour.
20-4-32	1.900.000	17 %	0,45	0	+	5.500			Transf. de 400 cmc. suivie de l'administ. quotidienne de 100 gr. de foie de veau.
25-4-32	1.850.000	23 %	0,62	0	+	—			
28-4-32	—			—	-				Laudanum et Bismuth pendant 2 j. pour diarrhée.
2-5-32	2.070.000	23 %	0,56	0	+	8.100			
3-5-32			-		+				Hémostra : 2 ampoules par jour pendant 27 jours.
7	2.445.000	25 %	0,51	0	+				
10 —	2.700.000	29 %	0,53	0	+				
13 —	3.120.000		-		+				
18	3.600.000	30 %	0,42	0	+	6.000			
26	3.100.000	-	-		-	6.700			
31	3.625.000		-	—	-				
2-6-32	—	—	—	—					Hépamone : 1 ampoule par jour pendant 8 jours.
5 —	3.770.000	30 %	0,40	0	+				
9 —	3.750.000	30 %	0,40	0	+	—			
12	3.730.000	32 %	0,43	0	+				Reprise de l'Hémostra pendant 13 jours.
15 -	3.860.000	31 %	0,40	0	+				
22	3.950.000	35 %	0,44		+				
29 -	3.930.000	35 %	0,45	0	+				
2-7-32	—			—					Préparation de Fe - Cu
5 —	3.750.000	38 %	0,51	0	+				
16 —	4.100.000	40 %	0,49			-			
22 —	4.200.000		-			-			
3-2-33	4.740.000	60 %	0,63			8.700			
7-9-33	4.980.000	90 %	0,90	—	-				

Dates	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles	Lymphocytes	Mononucléaires	Myélocytes	Hémat. nucl.	Réticulocytes
8-4-32	50 %	4 %	1 %	32 %	13 %	0	- -	

lente et tardive malgré l'exérèse chirurgicale des hémorroïdes. Parfois même, la formule hématologique ne revient plus à la normale. Non traitées, ces anémies sont susceptibles d'évoluer vers l'aplasticité.

Bécart signale également ces formes d'anémies chroniques consécutives à des hémorragies hémorroïdaires ou utérines récidivantes, et Fontès en explique l'évolution chronique par l'épuisement des réserves de fer, l'organisme conservant par ailleurs intactes ses fonctions hématopoiétiques. Altschuller rappelle les anémies prolongées succédant à des hémorragies banales, décrites par Jagié chez des sujets prédisposés par une hypoplasie générale.

La similitude est bien grande entre ces états morbides prolongés et l'anémie hypochrome idiopathique, et notamment la forme clinique comportant des hémorragies.

Néanmoins, outre la tendance spontanée à la guérison lorsque l'hémorragie cesse, les anémies post-hémorragiques ont pour caractère de ne pas présenter d'anomalies du chimisme gastrique. Lavatelli n'a jamais rencontré chez aucun de ses treize malades de modifications de la sécrétion gastrique dans le sens d'une achylie ou d'une hypochylie.

Anémie chronique hypochrome post-hémorragique et anémie hypochrome idiopathique ne sont assurément pas superposables.

Cependant au cours de l'anémie idiopathique, le rôle des hémorragies reste considérable.

Pour Van Leeuwen, une faible quantité de fer (Meyer et Gottlieb, 8 milligrammes) est nécessaire pour maintenir intacte la réserve de ce métal dans l'organisme. Chez les achyliques ou les hypochyliques, cette réserve ne s'é-

puiserait que lentement; l'anémie n'apparaîtrait qu'à la longue. Mais, si de plus surviennent des pertes de fer, l'apparition de l'anémie en est hâtée. C'est la raison pour laquelle l'affection prédomine chez la femme du fait de l'appauvrissement continuel en fer, occasionné par les diverses circonstances de sa vie génitale, pertes régulières par les menstrues, et accessoires lors de la grossesse et de la lactation.

L'action ferriprive des hémorragies éclate donc à l'évidence; par un mécanisme identique à celui de l'achylie ou de l'hypochylie, les pertes sanguines contribuent à entretenir l'anémie. Mais dans ces conditions est-il bien légitime d'assigner la primeur aux troubles de la sécrétion gastrique comme facteurs étiologiques, puisque dans les deux cas joue un mécanisme semblable? N'est-il pas tout aussi licite de considérer ces hémorragies comme les seules causes déterminantes de la maladie, celle-ci se développant alors sur le terrain favorable des troubles de la sécrétion gastrique? On conçoit toute la signification du problème. S'il devait trouver sa solution dans la seconde alternative, l'anémie hypochrome idiopathique perdrait du coup son caractère primitif.

B. ANÉMIE DE LA GROSSESSE ET ANÉMIE HYPOCHROME IDIOPATHIQUE.

L'anémie hypochrome de la grossesse est bien connue. Elle serait due à des substances toxiques élaborées par l'enfant et inhibant la moëlle osseuse, ou à un agent hémolytique d'origine foetale détruisant les hématies maternelles.

Aucune preuve n'a encore été apportée à l'appui de ces deux opinions. Elles ne contiennent sans doute

qu'une part de vérité, et c'est l'opinion toute récente de Strauss et Castle. Les analyses du suc gastrique pratiquées par ces deux auteurs dans 36 cas d'anémies hypochromes gravidiques démontrent en effet chez 19 malades une anachlorydrie, chez 14 autres une hypochlorhydrie et 3 fois seulement un suc gastrique normal.

Sabrazès relate également cette prédisposition de la femme achlorhydrique enceinte à faire de l'anémie d'un type hypochrome.

Toutes ces anémies réagissent fort bien au fer à hautes doses (6 grammes de citrate ammoniacal), par une amélioration clinique confirmée par un gain quotidien de 0,65 p. 100 d'hémoglobine et une poussée réticulocytaire.

Les succès sont comparables à ceux obtenus dans les mêmes conditions dans l'anémie hypochrome idiopathique. Strauss et Castle en sont conduits à assimiler les deux syndromes. Cette identité s'affirme davantage si l'on songe que la réponse hématologique dans ces cas d'anémies gravidiques à lieu tout aussi bien pendant qu'après la grossesse et sans qu'on ait à recourir à la délivrance.

Pour Heath, le passage de la mère à l'enfant de matériaux hémoglobinoformateurs n'explique qu'en partie la production d'une anémie maternelle sensible au fer. L'autre facteur doit être l'achlorhydrie, obstacle supplémentaire à l'absorption du métal.

Là encore, l'anémie hypochrome parait tenir d'un phénomène de carence

Mais ce n'est pas tout. Strauss et Castle accusent en outre certains régimes pauvres en substances albuminoïdes et en vitamines A et B.

Antérieurement Davies avait déjà attiré l'attention sur l'importance de ce facteur dans l'anémie hypochrome idiopathique. D'autre part, dans la médecine infantile journalière, ne rencontre-t-on pas de ces fautes de régime à la base de chloroanémies? Celles-ci ne sont finalement combattues qu'à l'aide d'une alimentation raisonnable et de la médication martiale, (Hallez, Tixier). Chez l'adulte, Pr. Merklen, Waitz et Fontès ont observé des états carentiels analogues.

C. ANÉMIES PAR TROUBLES ENDOCRINIENS ET ANÉMIE HYPOCHROME IDIOPATHIQUE.

Jusqu'à quel point une différenciation est-elle permise entre l'anémie hypochrome idiopathique et les anémies endocrines spécialement thyroïdiennes?

Voici une observation d'anémie hypochrome chronique d'origine thyroïdienne rapportée par notre Maître Pr. Merklen, Hugues Gounelle et Léon Israël à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Le 9 septembre 1932 est envoyée à la Clinique Médicale A Madame X, âgée de 41 ans, pour mélaena ayant débuté le premier septembre. C'est une myxoedémateuse au faciès bouffi et lunaire, nez aplati et gros, joues épaisses très pâles et pendantes dont les troubles endocriniens paraissent être congénitaux.

La peau est rugueuse et pâle. La malade qui ne sait ni lire ni écrire, répond couramment. Elle est en général impassible dans son lit et ne parle pas à ses voisines.

Les différents examens du tube digestif (rectoscopie, transit radiologique, examens parasitologiques), n'apportent aucune donnée intéressante dont on puisse tirer parti.

D'une pleurésie datant de 1932, la malade a gardé comme séquelles quelques adhérences diaphragmatiques et un voile pleurétique gauches sans signes radiologiques de bacillose, faits qui ne peuvent expliquer un état fébrile à 38°, lequel ne disparaîtra qu'avec l'anémie.

Différents tubages ont été effectués; l'acidité gastrique fut toujours trouvée normale.

Le métabolisme de base est abaissé à 25 p. 100. A l'admission, l'examen du sang dénotait :

Hématies	2.540.000
Hb.	40 p. 100
Val. globul.	0,80
Leucocytes	6.000
Temps de coagulation	4 minutes
Temps de saignement	3 minutes.

La malade est d'abord soumise à un traitement au Tréphonyl et à l'Hépatrol sans résultats. Le foie de veau par la suite éleva les globules rouges jusqu'à 3.450.000 et fit monter l'hémoglobine à 66 p. 100; effet passager qui cessa après suppression du traitement. L'extrait thyroïdien administré du 16 janvier au 14 février 1933 à raison de 0,10 à 0,15 gr. par jour, donna une progression transitoire des globules rouges à 4.060.000 mais laissa l'hémoglobine au taux de 60 p. 100. Les hématies retombèrent bientôt à 3.500.000 avant qu'on eut suspendu la médication thyroïdienne .

Seule l'association de l'extrait thyroïdien et du citrate de fer ammoniacal (0,30 gr. par jour), permet une montée parallèle des hématies et de l'hémoglobine. Au moment où la malade quitte le service, le 27 mars 1933, elle a 4.020.000 hématies, 78 p. 100 d'hémoglobine et une valeur globulaire de 0,85.

Ce tableau clinique est bien différent de celui de l'anémie hypochrome idiopathique sauf en ce qui concerne l'altération chronique du sang. Le métabolisme de base très abaissé, l'absence de modifications de la sécrétion gastrique sont des caractères différentiels importants et, dans ce cas particulier, l'anémie ne peut guère prêter à confusion avec l'hypochromie idiopathique.

Il peut en être autrement: la démarcation n'est pas toujours aussi facile à faire. Unverricht (cité par Altschuller) signale des anémies thyréogènes dont le métabolisme de base est à peine abaissé. Dans des cas analogues, Mackenzie a observé une diminution de l'acide chlorhydrique libre. D'autre part, on a justement fait remarquer que dans le myxoedème, le suc gastrique pouvait être privé d'acide chlorhydrique libre.

Ces constatations ne sont pas faites pour simplifier le diagnostic différentiel de l'anémie hypochrome idiopathique. En effet, si dans certains cas l'extrait thyroïdien suffit à lui seul pour faire disparaître l'anémie, il n'en est pas toujours de même. Le précédent cas de Pr. Merklen, H. Gounelle et L. Israël en est un exemple. L'extrait thyroïdien administré pendant un mois n'est suivi d'aucun effet et il faut lui adjoindre du citrate de fer ammoniacal pour faire monter les hématies et l'hémoglobine. Aussi les auteurs se demandent-ils naturellement si le fer isolément n'aurait pas eu la même action même sans thyroïde.

Hémorragies, grossesses, régimes mal compris, troubles endocriniens, autant de facteurs extrinsèques susceptibles d'entraîner isolément des anémies hypochromes de longue durée, et par là posant un problème délicat: où

est le véritable instigateur de l'anémie hypochrome idiopathique? Seraient-ce les éléments sus-nommés, que les modifications du chimisme gastrique passeraient au second plan, leur rôle se réduisant à l'entretien d'une anémie symptomatique; à l'inverse, les modifications de la sécrétion gastrique seraient-elles primitives, que les mêmes facteurs seraient à envisager comme causes d'aggravation exposant l'anémie à de multiples récidives.

CHAPITRE II.

Anémie de Biermer et anémie hypochrome idiopathique

A première vue, la distinction parait facile à faire, puisque depuis Hayem et Soerensen, tous les cliniciens font grand cas de l'hyperchromie dans le diagnostic du Biermer. Certains auteurs ont même soutenu qu'une anémie sans hyperchromie ne saurait être de nature biermérienne. Pareille allégation ne se dément habituellement pas et l'hyperchromie conserve une valeur diagnostique considérable. Néanmoins, l'ériger en loi serait contredire des faits observés ces dernières années, démontrant que l'hypochromie peut dans certaines circonstances faire partie de la maladie de Biermer

Nous pensons qu'il est intéressant de grouper quelques-uns de ces faits. Ils sont indispensables à connaître non seulement pour discuter le diagnostic différentiel d'avec l'anémie hypochrome idiopathique, mais aussi comme introduction à l'étude de la parenté de ces deux affections.

Une hypochromie donnant lieu à un index colorimétrique abaissé pendant toute l'évolution de l'anémie de Biermer est chose tout à fait exceptionnelle.

Transitoire, l'hypochromie serait par contre plus fréquente. Elle a été observée au stade précoce, pendant les phases rémissionnelles et aussi au stade tardif.

Un exemple suggestif de ces hypochromies est rapporté par Breidenbach.

Il s'agissait d'un homme de 57 ans chez lequel l'index colorimétrique tomba progressivement de 1,20 à 0,60.

Sang :

	Hb.	Hématies	Val. globul.
1. 5. 1925	35 %	1.440.000	1,20
11. 5. »	38 %	1.744.000	1,11
14. 5. »	23 %	1.096.000	1,15
17. 5. »	23 %	1.584.000	0,80
22. 5. »	19 %	1.272.000	0,79
28. 5. »	18 %	1.700.000	0,60
4. 6. »	18 %	2.000.000	0,60

Schaumann et Türck (cités par Breidenbach) relatent des cas analogues, au cours desquels au plus fort de la maladie, la valeur globulaire fut constamment au-dessous de la normale.

Pendant les rémissions spontanées ou consécutives à la thérapeutique par le foie de veau, des anémies de Biermer ont leur valeur globulaire très au-dessous de la normale (Olivet, Winigradow, Lemaire et Lambin). Dans deux cas cités par Winigradow, la valeur globulaire était tombée respectivement à 0,66 et 0,84.

D'un intérêt plus grand au point de vue de notre étude sont les hypochromies du début du Biermer, alors que la maladie n'est pas fermement diagnostiquée. Elles ont

fait l'objet de constatations intéressantes de la part de Zadeck et d'Olivet. Zadeck observe une malade dont l'anémie ne témoigne de sa nature biermérienne qu'après de longs mois. Anémique depuis longtemps, elle est hospitalisée pendant 3 mois, au cours desquels elle présente continuellement une anémie hypochrome prononcée de 2.700.000 hématies avec 40 p. 100 d'hémoglobine.

Ni mégalocytose ni hématies nucléées. Anachlorhydrie. Après 3 mois seulement se dessine l'image sanguine typique du Biermer avec macrocytose, index colorimétrique de 1,25, normoblastes, lymphocytose relative. L'auteur suppose, quoiqu'il n'en ait pas fait la vérification in vivo, qu'à ces deux phases sanguines correspondait un comportement différent de la moëlle osseuse, normoblastique dans la première où la percussion du sternum n'était pas douloureuse, et mégaloblastique dans la seconde, où la douleur sternale à la percussion, test biermérien, était réelle.

Olivet a eu l'occasion d'observer cinq malades dont l'histoire clinique se rapproche de la précédente.

Comme hypochromies transitoires du Biermer, citons enfin celles survenant au moment des aggravations (Schaumann et Saltzmann) et des complications intercurrentes (tuberculose, néphrite, néoplasme).

De cet ensemble de faits il se dégage, que le diagnostic différentiel de l'anémie hypochrome idiopathique ne se présente dans des conditions véritablement malaisées, que lorsque les hypochromies biermériennes

sont de longue durée et ne font pas place à des périodes d'hyperchromie. La distinction entre les deux états morbides apparait alors comme délicate. N'est-il pas jusqu'à la glossite et les paresthésies qui ne soient communes ?

Cependant, même dans ces éventualités, n'existe-t-il pas un élément ferme de diagnostic différentiel?

On doit manifestement le rechercher dans les expériences comparatives de Castle sur le chimisme gastrique des biermériens et des hypochromiques idiopathiques. Dans le suc gastrique réfractaire à l'histamine et achylique de ces derniers, Castle a chaque fois mis en évidence le principe antipernicieux, dont il démontre au contraire l'absence dans le même suc gastrique des biermériens, achylique et réfractaire à l'histamine. Le fait est confirmé par Singer. Cet auteur fait agir du suc gastrique anachlorhydrique d'anémiques hypochromes sur de la viande. Le mélange administré après auto-digestion à des biermériens se révèle tout aussi efficace que le mélange de Castle: viande et suc gastrique d'individu normal. Le principe antipernicieux existe donc dans l'anémie hypochrome idiopathique, alors qu'il fait défaut dans l'estomac des biermériens. Voilà le caractère distinctif.

Dès lors, les choses s'éclairent. Pour Singer se comprendrait aisément l'inefficacité de l'hépatothérapie dans l'anémie hypochrome idiopathique puisqu'aussi bien, celle-ci a conservé la faculté de produire le principe antipernicieux.

Ces expériences de Castle et de Singer sont encore trop récentes pour autoriser des déductions définitives. Il n'en reste pas moins qu'il y a là un élément de dia-

gnostic différentiel, rendant possible sur une base biologique une séparation des deux anémies, qui, par ailleurs, possèdent tant de traits communs.

Certains faits d'ordre expérimental et clinique permettent à l'inverse d'envisager les liens qui unissent entre elles ces deux formes d'anémies.

Dans la première partie de ce travail, nous avons déjà eu l'occasion d'évoquer les anémies hypochromes se développant après résection gastrique expérimental ou thérapeutique, après gastroentéroanastomie et, incidemment, nous avons signalé que de l'hyperchromie pouvait également apparaître.

Dans 3 cas de résection totale de l'estomac, Morawitz a vu un malade devenir biermérien, le deuxième anémique aplastique, le troisième anémique hypochrome.

Castle, Heath, Strauss et Towsend ont 3 fois sur 10 cas de résection totale de l'estomac, noté plus d'un an après l'opération, une anémie pernicieuse. Dans d'autres circonstances après gastroentéroanastomie, Cosin et Hurst ont vu se développer des anémies graves hypochromes réfractaires au traitement hépatique et guéries par des doses élevées de fer. Et la liste s'allonge tous les jours de publications analogues .

A ces preuves qui semblent bien ouvrir des horizons intéressants tant sur la pathogénie que sur les relations de ces deux formes d'anémies, il est nécessaire d'en ajouter d'autres d'ordre constitutionnel. Nous nous y étendrons assez longuement.

Il n'est pas rare en effet de voir ces deux anémies coexister dans une famille.

Sinkler et Eschner en rapportent un exemple probant. Le père est atteint et décède d'anémie pernicieuse avec dégénérescence combinée de la moëlle. Chez ses deux filles anémie sévère à index colorimétrique abaissé. Bartlet met en évidence sur cinq membres d'une famille deux avec anémie pernicieuse, deux autres avec anémie probablement de même type et un cinquième chez une fille, une anémie prolongée à forme chlorotique. Patek relate 3 cas d'anémie pernicieuse chez deux frères et une soeur dont les deux collatéraux étaient atteints d'anémie de type chlorotique.
Avec Gilbert et Weil, anémie pernicieuse chez deux frères, une chlorose chez une soeur.
Schulten, en 1931, observe une femme de 46 ans, pâle, souffrant depuis des années de troubles digestifs et atteinte d'une anémie prononcée (Hémoglobine 15 %). Presque simultanément la mère présente une anémie pernicieuse réagissant bien au foie. Chez la fille elle-même, anémie hypochrome microcytaire et hypoacidité gastrique; guérison en 26 jours par le fer réduit à la dose quotidienne de 8 grammes. Une cousine de cette malade était morte quelques années avant d'anémie pernicieuse, alors qu'une autre était anémique depuis fort longtemps.

Citons encore l'observation suivante de Debenedetti et Currado.

Dans la famille Dez, la mère est pour anémie pernicieuse traitée avec succès par le foie. Un de ses frères était déjà mort d'anémie. Sa fille, 37 ans, pâle depuis un an, souffre de phénomènes nerveux faits d'irritabi-

lité, de phobie anxieuse et de tendance à l'isolement. En outre, paresthésies et troubles digestifs. L'hépatothérapie reste inefficace, mais en 5 jours le fer réduit fait disparaître l'anémie.

Enfin Faber. Anémie pernicieuse chez le père reconnu achylique avant le début de l'anémie. Chez le fils, précession de troubles gastro-intestinaux à une anémie également pernicieuse. Chez la fille, chloro-anémie qui s'aggrave après une fausse-couche et récidive à deux reprises après arrêt du traitement ferrugineux.

On peut concevoir des accointances encore plus étroites. Des transitions d'une anémie à l'autre ont été soulignées fréquemment.

Hess Thaysen communique l'histoire d'un malade de 44 ans, achylique avec paresthésies et anémie du type simple hypochromique. A une seconde récidive 2 ans et demi après le début de l'affection, les modifications sanguines devinrent caractéristiques d'une anémie pernicieuse. C'est en somme le cas de certains Biermers ayant débuté par une hypochromie.

Lenhartz fournit les résultats suivants d'examens du sang effectués chez un anémique où l'hypochromie avait devancé le stade d'hyperchromie. Pendant la première période on avait pensé à une chlorose en raison de l'amélioration obtenue après le fer.

	1926			1927			1928	
Hb.	32.	45.	67.	32.	48.	73.	20.	18.
Hématies	2.5	4.2	4.5	1.3	1.8	4.3	0.95	0.73
Val. glob.	0,6	0,5	0,7	1,2	1,4	0,81	1,1	1,3

Dameshek a également observé de ces transitions d'anémie hypochrome réagissant au fer et d'anémie hyperchrome répondant au foie. Pour lui c'est la preuve de son hypothèse de deux modalités d'anémies pernicieuses, mégaloblastique biermérienne et normoblastique hypochrome idiopathique, la différenciation étant avant tout de caractère anatomo-pathologique.

Mentionnons finalement des faits de même espèce vus par Gram. Dans une famille, le père et les deux fils aînés sont biermériens. Une fille, âgée de 43 ans en 1929, aurait été trouvée anémique hypochrome avec achylie et glossite en 1919. L'anémie s'efface par le traitement ferrugineux. En 1928, formule hématologique d'anémie pernicieuse latente et en 1929, tous les stigmates d'un Biermer.

Des phénomènes réversibles où le Biermer redevient anémie hypochrome ont été constatés par certains auteurs. Witts l'a vérifié dans un cas. Morawitz trouve une formule d'anémie secondaire dans un cas où, après résection gastrique, l'image sanguine était un an avant, celle d'une anémie pernicieuse.

Le passage d'une de ces anémies à l'autre reste bien mystérieux. Identifier l'anémie hypochrome idiopathique avec les hypochromies transitoires atypiques des débuts de Biermer ne peut guère être soutenu. Leur physionomie reste très originale dans la grande majorité des cas.

Schulten rappelle certaines constatations de Beeke et Lewis démontrant la nécessité dans plusieurs cas d'anémie pernicieuse de Biermer d'instituer après l'hépatothérapie un traitement ferrugineux pour faire monter l'hémoglobine. Il croit ces faits d'ordre thérapeutique pres-

que convaincants de l'existence de deux processus pathologiques distincts pour provoquer, à partir de l'achylie ou de l'anachlorhydrie, l'une ou l'autre des deux anémies. Chez les malades de Beeke et Lewis, les deux processus auraient coexisté.

Whipple (cité par Sabrazès) pose en principe l'existence de deux facteurs antipernicieux, l'un gastrique efficace dans le Biermer, l'autre hépatique agissant sur l'anémie hypochrome. Il juge de leur déficience isolée ou alternante dans l'interprétation de ces phénomènes de passage. Sa thèse ne parait guère devoir être retenue, à preuve les résultats nuls de l'hépatothérapie dans l'anémie hypochrome idiopathique.

CHAPITRE III.

Chlorose et anémie hypochrome idiopathique.

La chlorose telle que la décrivent les classiques est devenue une affection rare.

En France, Pinard, Fiessinger, Weissenbach ont bien souligné ce fait. En Amérique et en Angleterre, Cabot et Gulland et Godall se sont respectivement prononcé dans le même sens. D'Allemagne, même son de cloche avec Hoffmann et Hoessling.

Cependant, pour peu qu'on se donne la peine de les rechercher, les formes légères de la maladie pourraient se voir en assez grand nombre. Noël Fiessinger et Weissenbach leur reconnaissent une aussi grande fréquence qu'au siècle dernier .

Existe-il entre la chlorose et l'anémie hypochrome idiopathique des caractères différentiels bien tranchés ? Bloomfield ne le croit pas, et à son instar confrontons un à un les principaux signes de l'anémie hypochrome

idiopathique avec ceux correspondants de la chlorose.

Les deux affections prédominent dans le sexe féminin. La période de la vie payant son plus lourd tribut à l'anémie hypochrome idiopathique est sans conteste l'âge moyen. Mais elle n'est pas exclusive. Bon nombre d'anémiques de l'âge adulte font remonter le début de leur affection à plusieurs années en arrière, bien souvent jusqu'à l'adolescence .

Le caractère évolutif de la chlorose et de l'anémie hypochrome idiopathique ne sont pas dissemblables; les récidives sont communes. Pour Hayem, « les reprises d'anémies pendant plusieurs années consécutives sont au nombre des caractères les plus importants de la chlorose constitutionnelle ».

Les signes sanguins sont très voisins: hypochromie et anémie globulaire peuvent se présenter à tous les degrés d'acuité.

Citer les paroles mêmes de Trousseau sur la chlorose, c'est rappeler la symptomatologie psychonerveuse de l'anémie hypochrome idiopathique.

« Une grande partie des symptômes porte exclusivement sur le système nerveux. L'intelligence, la sensibilité, la motilité des muscles de la vie animale et de la vie de relation sont profondément modifiées ».

Hayem de son côté, en insistant sur l'association anémie — dyspepsie — neurasthénie, est le précurseur de Warbourg et Joergensen pour qui cette triade ne se réalise que dans l'anémie de Biermer.

La chlorose, a-t-on dit et écrit dans les traités classiques, s'accompagne généralement de dyspepsie hyperchlorhydrique. Ce serait là un caractère essentiel permettant de séparer la chlorose de l'anémie hypochrome idiopathi-

que. Witts par exemple, retranche de ses cas d'anémie idiopathique ceux avec chimisme gastrique normal pour les faire entrer dans le cadre de la chlorose. Pareille conception est-elle admissible?

En 1906, Arneth, étudiant le chimisme gastrique et les modifications du sang dans la chlorose, répartissait les auteurs selon trois opinions: ceux pour qui l'absence ou la diminution d'acide chlorhydrique libre était habituelle, ceux qui considéraient l'acide chlorhydrique libre normal ou variant faiblement dans l'un ou l'autre sens, les derniers enfin pour qui les valeurs d'acide chlorhydrique libre se trouvaient élevées.

Devant cette mésentente à une époque où tout le monde s'accordait à reconnaître la fréquence de la chlorose, toute déduction s'expose à la critique. L'absence de recherches plus modernes ne facilite pas la solution du problème.

Ainsi, toutes réserves intervenant, il n'est pas illogique de concevoir la réunion dans une même nosographie de deux syndromes, dont l'un semble aujourd'hui périmé et dont l'autre passe chaque jour davantage au rang de l'actualité. Rappelons d'autre part l'efficacité similaire du fer dans les deux affections, et l'on comprend sans peine les expressions de Nolen et de Mills dénommant l'anémie hypochrome idiopathique « Chlorosis chronica tarda » et « present day chlorosis ».

Il est bien certain que tout cet ensemble clinique suggère la notion d'une chlorose tardive comme celle décrite par Naegeli et Alder en 1920 à propos de 15 cas. Naegeli en particulier s'était rendu compte, que beaucoup d'anémies qualifiées de secondaires par suite de leur ferrorésistance et injustement imputées à de la

tuberculose, n'étaient que des chloroses chroniques méconnues, qu'un traitement ferrugineux intensif amendait très sûrement.

Il va sans dire que ces faits sont très voisins de l'anémie hypochrome idiopathique. Les auteurs suisses ne les ont pas étudiés à ce point de vue. Ils signalent bien chez leurs malades l'importance de troubles gastro-intestinaux, mais n'ont pas recherché les modifications de la sécrétion gastrique.

Mais en admettant même que l'on accepte la fusion de l'anémie hypochrome idiopathique et de la chlorose, reste à expliquer la raison pour laquelle la première n'intervient le plus souvent qu'à l'âge adulte et fréquemment après la ménopause.

On peut, il est vrai, répondre qu'il existe de ces chlorotiques frustes, jeunes filles ne présentant sans doute plus la pâleur verdâtre des chlorotiques d'antan, mais se plaignant de troubles fort discrets et dont la maladie, latente pendant la jeunesse, ne s'extériorise qu'après de multiples circonstances aggravantes: infections, grossesses, hémorragies etc... L'amélioration des conditions sociales, le progrès de l'hygiène auraient contribué à masquer au moins momentanément pendant l'adolescence une anomalie constitutionnelle, qui ne se manifesterait qu'à un âge plus avancé .

Dans ces conditions la chlorose fruste serait le pont unissant la chlorose classique à la chlorose tardive, dont l'étiquette moderne serait l'anémie hypochrome idiopathique.

Une grande part serait ainsi à faire aux endocrines dans la pathogénie de l'anémie hypochrome idiopathi-

que. Tel est bien l'avis de Van Buchem pour qui les troubles fonctionnels polyglandulaires, mais surtout ovariens, occuperaient la première place.

Aussi séduisante soit-elle, cette thèse toutefois ne doit pas être admise sans réserves. Il y a lieu de ne pas oublier que la plupart des anémiques hypochromes sont des achyliques ou des anachlorhydriques, tandis que la majorité des chlorotiques parait être malgré tout des hyperchlorhydriques. Cette hyperchlorhydrie est peut-être le stade d'une gastrite commençante dont l'évolution conduirait à l'achylie ou à l'anachlorhydrie. Il manque précisément à cet égard des observations suffisamment démonstratives. Il serait nécessaire vraisemblablement de suivre les malades de longs mois durant.

Quoiqu'il en soit, en l'état actuel des choses, il apparait bien délicat de se prononcer pour ou contre l'assimilation à la chlorose de l'anémie hypochrome idiopathique. Et pour notre part, nous nous garderons de le faire.

CHAPITRE IV.

Difficultés d'interprétation de certaines formes d'anémies hypochromes chroniques idiopathiques

L'anémie hypochrome idiopathique parait bien réaliser un ensemble clinique parfaitement cohérent. Nous nous sommes efforcés d'en préciser au cours des chapitres précédents les diverses caractéristiques. Mais des faits encore mal connus compliquent le problème. Leur interprétation demeure fort délicate. Il s'agit là de faits de passage d'anémies alternativement hypochromes et hyperchromes et qui témoignent en tout cas de la prudence avec laquelle il est nécessaire d'envisager les divers états anémiques chroniques.

Pour notre part, avec notre Maître Pr. Merklen et Hugues Gounelle, nous avons observé un anémique dont nous avons rapporté l'histoire à la séance du 3 novembre 1932 de la Société française d'Hématologie, et dont nous avons continué à suivre l'évolution de la maladie.

Cet état anémique avait pour caractère en dehors de son origine idiopathique, une hypochromie chronique pendant 7 mois et une chlorhydrie gastrique normale. Succédant à une hyperchromie antérieure, fait curieux, un an plus tard l'anémie était redevenue hyperchrome et conserva ultérieurement ce caractère, ne laissant plus subsister aucun doute de sa nature non hypochrome idiopathique. D'ailleurs, l'évolution fut marquée par l'échec du traitement ferrugineux intensif.

D'un autre côté, il ne pouvait s'agir d'un Biermer, le nombre des hématies n'ayant jamais oscillé comme il est de règle en l'occurrence. Une amélioration ne fut obtenue que par les transfusions sanguines.
Sorti de l'hôpital avec 1.950.000 hématies et 25 p. 100 d'hémoglobine, le malade avait un an plus tard, le 7-3-1933: hématies 1.450.000, et hémoglobine 33 p. 100, formule qui reste étale pendant les 6 mois de nouvelle observation au cours desquels, l'hépatothérapie et tous les autres agents n'arrivèrent pas à la modifier.

OBSERVATION

St.... Ernest, âgé de 23 ans, ouvrier dans une savonnerie, est envoyé à la Clinique Médicale A le 30 septembre 1931.

Père mort de tuberculose pulmonaire. Mère, frères et soeurs en bonne santé. Lui-même n'a eu que la rougeole et a fait régulièrement son service militaire.

Il fait remonter le début de sa maladie actuelle à mars dernier. A ce moment, ses camarades de travail lui ont fait remarquer sa pâleur insolite. Ce n'est qu'un

mois plus tard qu'il commença à se plaindre de malaises épigastriques, sans rapport avec les repas. Puis s'installèrent des vertiges, des palpitations, de l'essoufflement, des bourdonnements d'oreilles. Il continua néanmoins son travail jusqu'en juin. De plus en plus fatigué, il dut alors voir un médecin qui l'adressa à la Clinique Médicale B. où il resta jusqu'en août et d'où il sortit avec le diagnostic d'anémie primaire par manque de formation de globules au niveau de la moëlle, mais non biermérienne (chimisme gastrique normal, rien du côté de la langue). Le traitement de Whipple, une cure antispécifique, l'ingestion d'estomac de porc n'eurent aucun effet.

Après un mois de séjour chez lui, le malade entre dans notre service. Nous sommes en face d'un jeune homme d'une pâleur impressionnante, dyspnéique, tellement asthénique qu'il ne peut marcher sans être soutenu .

Pannicule adipeux normal. Léger oedème malléolaire. Peau blanche; muqueuses rose clair. Saignement des gencives au niveau des incisives inférieures.

Rien aux poumons. Coeur : souffle systolique au-dessus de la pointe. Souffle dans les vaisseaux du cou.

Langue nette et non dépapillée.

Pas de manifestations digestives ; selles régulières ; transit radiologique normal.

Acidité libre 0,92 ; totale 2.

Foie débordant le rebord costal d'un travers de doigt. Rate dans ses limites habituelles.

Traces d'albumine, mais sans éléments cellulaires.

Réflexes cutanés et tendineux normaux.

Le fond des yeux est pâle et parsemé de nombreuses petites hémorragies. A gauche hémorragie dans la région maculaire, expliquant une diminution de la vision accusée par le malade de ce côté.

Du 30 septembre au 19 octobre, fièvre oscillant aux environs de 38°, avec un crochet à 39°5, le 4 octobre. Puis descente soutenue jusqu'au 10 novembre; enfin température normale.

Le pouls bat entre 100 et 120 du 30 septembre au 14 octobre, de 80 à 100 de cette dernière date au 30 novembre, puis environ à 80. Tension artérielle en septembre 130-50 ; de fin octobre à décembre 110-30 ; en février 115-50.

Un premier examen du sang le 30 septembre 1931 montre 700.000 hématies et 11 p. 100 d'hémoglobine, soit VG. 0,78. Pas d'hématies nucléées, mais réticulocytes ; poïkilocytose et anisocytose sans polychromatophilie. Résistance globulaire normale: maxima 4,8 et minima 3,0 ; TS 4'5 ; TC 14'. Leucopénie 3.900 avec poly 40 p. 100. lympho 41 p. 100, mono 17 p. 100, myélocytes 1 p. 100 ; ni éosino, ni basophiles.

La situation exige, outre l'emploi de toni-cardiaques répétés, une transfusion immédiate de 230 cmc., suivie de l'administration quotidienne de 4 tubes d'Exhépa pendant 10 jours, correspondant à 400 grammes de foie frais par jour. Amélioration toute passagère du chiffre des globules rouges le lendemain de la transfusion ; échec du foie. De même échec de l'hémostra, dont on donne 2 ampoules intramusculaires par jour du 7 au 13 octobre. Enfin, en raison du taux abaissé de la cholestérinémie (1,30), on a essayé le cholestérol à la dose de 0,30 gr. par jour, mais sans succès.

Des transfusions ultérieures vont avoir quelque effet: 400 cmc. le 13 octobre, 500 cmc. le 10 novembre, 420 cmc. le 22 janvier. Elles élèvent les hématies à 1.960.000 et permettent d'observer des réticulocytes (3 p. 100) ; mais pas d'action sur l'hémoglobine.

L'état général se remonte considérablement ; le malade a pu peu à peu se lever et est arrivé à vivre de l'existence hospitalière ordinaire.

L'origine de l'anémie échappe. Demeurent négatifs le B.-W., les hémocultures, l'examen parasitologique des selles, le gaïac, le Weinberg.

Poids : novembre 54 kgr. 500 ; décembre 59 kgr. 200 ; janvier 61 kgr. 400 ; février 62 kgr. 900, c'est-à-dire 8 kgr. 400 de gain.

Les renseignements qui nous ont été obligeamment fournis sur le séjour du malade à la Clinique Médicale B nous ont appris que les recherches de laboratoire avaient donné des résultats analogues aux nôtres. Ajoutons que les examens du sang avaient aussi été, dans l'ensemble, du même ordre.

Entré avec 1.250.000 globules rouges et 33 p. 100 d'hémoglobine le 16 juin, le patient était sorti le 3 août avec 950.000 globules et 15 p. 100 d'hémoglobine, la V.G. étant tombée de 1,30 à 0,80. Légères poïkilocytose et anisocytose; pas d'hématies nucléées et 1 p. 100 réticulocytes; 3.600 leucocytes.

Le malade quitte la clinique le 3 mars 1932 avec une anémie toujours considérable (hématies 1.800.000) et des troubles fonctionnels accusés : fatigue, dyspnée, vertiges.

Mais un an plus tard, le 7. 3. 1933, la situation s'est nettement améliorée du moins en ce qui concerne l'état

Tableau III. — *Malade St . .*

Dates	Hématies	Hb. %	Val. glob.	Polychromatophilie	Anisocytose Poïkilocytose	Leucocytes	Temps de saign.	Temps de coagul.	Thérapeutique
30- 9-31	700.000	11	0,79		+	3.900	4' 30"	14	Transfusion immédiate de 230 cmc. suivie de l'administration pendant 10 j. de 4 tubes d'Exhépa par j. Adjonction d'Hémostra pend. 1 semaine.
1-10-31	1.120.000	14	0,63		+	3.800			
5 —	870.000	14	0,80			2.500			
7 —	710.000	12	0,85		+	4.400			
13-10-31	670.000	11	0,82		+	3.900	6' 30"	17'	
15 —	810.000	14	0,86		+				Transfusion de 400 cmc. (shock consécutif)
19 —	1.200.000	20	0,83		+	3.000			
20 —	1.270.000	18	0,71		+				
22 —	1.100.000	18	0,81		+				
29 —	750.000	12	0,80		+	2.600			
2-11-31	750.000	13	0,87						
9 —	900.000					2.900			
10 —									Transfusion de 500 cmc.
13 —	1.740.000	22	0,63		+	2.400			
16 —	1.580.000	25	0,79		+	1.900	6' 30"	17'	
20 —	1.740.000	22	0.63		+				
23 —	1.540.000	25	0.81		+	2.800			
3-12-31	1.600.000	28	0,88			3.500			
10 —	1.600.000	30	0,94		+				
16 —	1.600.000	28	0,88		+				
7- 1-32	1.250.000	16?	0,64 ?	+	+				
12 —	1.540.000	16,3 ?	0,53 ?	+	+				
22 —									Transfusion de 420 cmc.
25 —	1.960.000	25	0,64		+				

Dates	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles	Lymphocytes	Mononucléaires	Myélocytes	Hémat. nucl.	Réticulocytes
10- 9-31	40 %	%	0	43 %	17 %	1 %	0	+ (rares)
13-10-31	41 %	1 %	0	43 %	8 %	7 %	0	+ très rares)
16-11-31	28 %	8 %	0	54 +	10 %	0	0	+ (rares)
25- 1 32							0	3 %

Tableau IV. — *Malade St . .*

Dates	Hématies	Hb. %	Val. glob.	Polychromatophilie	Anisocytose Poïkilocytose	Leucocytes	Temps de saig.	Temps de coagul.	Thérapeutique
7-3-33	1.450.000	33	1,14	0	+	4.000			Protoxalate de fer 0,40 gr. par j. Préparation ferro-cuivrique jusqu'au 15-4-32.
20 —	—	—	—	—	—				
24 —	1.640.000	32	1	0	+				
31 —	1.500.000	35	1,15	0	+	3'500			
6-4-33	1.300.000	33	1,27	0	+				
12 —	1.420.000	35	1,23	—	+	4.500			
20 —	1.500.000	34	1,13	0	+				
27 —	1.670·000	37	1,11	0	+				
24-5-33	1.450·000	35	1,22	0	+	3.000			8 gr. de fer réduit par j. + 2 amp. de Gastréma per os pendant 6 j.
2-6-33	1.655.000	35	1,06	0	+				1 amp. d'Hémostra + 8 gr. de fer réduit per os pendant 6 j.
18-6-33	1.730.000	34	0,95		+	4.500			Extrait de moëlle Choay en injection sous-cut. + poudre de moëlle Choay per os pendant 3 semaines.
21 —		—	—	—	—	—			
12-7-33	1 460.000	38	1,30						1 tube d'Exhépa + 100 gr. de foie de veau cru pendant 10 jours.
22-7-33	1.520.000	38	1,25		+	4.600			100 gr. de foie de veau cru par j. jusq. 16 août 33.
18-8-33	1.480.000	35	1,18		+				Reprise de l'Hémostra à raison de 2 amp. par jour pendant 12 jours.
24-8-33	1.530.000	38	1,24		+				
28 —	1.610.000	37	1,15		+	3.600			
30 —	1.610.000	—	—		—				
1-9-33	1.530.000	35	1,11	—	—	—			Hépatrol injectable (2 amp de 2 cmc.) correspondant à 500 gr. de foie de veau pris per os + 100 gr. de foie de veau cru par jour.
4 —	1.510.000	35	1,12						
8 —	1.580.000	36	1,14			4.000			

Dates	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles	Lymphocytes	Mononucléaires	Myélocytes	Hémat. nucl.	Réticulocytes
14-3-33	36 %	0	0	60 %	3 %	1 %	0	2 %
20-4-33	51 %	1 %	0	38 %	10 %	0	0	+
27-4-33	37 %	1 %	0	49 %	13 %	0	0	+
12-5-33	40 %	0	0	53 %	7 %	0	0	2 %
5-8-33	35 %	0	0	48 %	17 %	0	0	3 %
8-9-33	45 %	1 %	1 %	47 %	6 %	0	0	+

général, car, n'était-ce la pâleur des téguments, que St. donnerait l'impression d'une santé parfaite. Ses plaintes se réduisent à peu de chose: crampes douloureuses dans les membres inférieurs survenant dans la marche rapide ou prolongée. Par contre, disparition de tous les symptômes qui l'avaient amené antérieurement à se faire hospitaliser.

Reprise de l'appétit. Cessation des troubles dyspeptiques. C'est bien l'effet du chômage si le malade n'a pas repris son travail.

Devant cet état de choses, on n'est pas peu surpris de constater un statu quo du côté du sang sauf que l'anémie est devenue hyperchrome.

Hématies : 1.450.000.
Hémoglobine : 33 %.
Val globul : 1,14.

Poumons: normaux. Souffles anémiques au coeur.

Langue : saburrale, non dépapillée, non enflammée. Les hémorragies gingivales n'existent plus.

Foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt.

Rate dans les limites normales

Urines: sans albumine ni éléments cellulaires .

Tubage gastrique après repas d'Ewald :

Acide libre : 1.17
Acide combiné : 2.01

Résistance globulaire : Maxima : 4,8
Minima : 3,0

Index ictérique dans le sang normal : 0,002

Résultats négatifs des examens parasitologiques des selles. Réactions du gaïac et de la benzidine négatives dans les selles.

Métabolisme de base : + 5.

Examen ophtalmologique : fond d'oeil très pâle, vaisseaux flexueux et pâles. On ne voit plus d'hémorragies.

La température prise matin et soir pendant un mois n'a jamais dépassé les limites de la normale.

Examen de la moëlle osseuse après biopsie sternale: Inégalité d'activité suivant les endroits : zones d'hyperactivité où l'on trouve de nombreux normoblastes et zones presque complètement graisseuses. On est frappé du nombre relativement grand des polynucléaires adultes.

Comme déjà dit, l'évolution se signifia par l'échec de tous les moyens employés pour faire progresser les hématies et l'hémoglobine. A la date du 8. 9. 1933 :

Hématies 1.580.000, hémoglobine 33 % et valeur globulaire 1,14.

Cette observation témoigne ainsi, que toutes les anémies hypochromes chroniques ne sauraient rentrer dans le cadre de l'anémie hypochrome idiopathique.

L'étude de ces formes atypiques est encore trop récente pour qu'il soit possible de leur assigner telle ou telle place. Bornons-nous en l'état actuel de signaler leur existence.

Observations

OBSERVATION I.

Cette observation a été publiée en son temps par MM. Merklen et Gounelle in le Sang tome IV N° 9, 1932, p. 907—913. Nous avons pu la compléter sur plusieurs points ayant trait particulièrement à l'évolution clinique et thérapeutique.

Le 13 février 1931, entrait à la Clinique Médicale A, Mme Kr.... femme de 59 ans, pour anémie très marquée avec melaena et hématémèses.

La pâleur frappante de ses téguments et muqueuses faisait présumer des hémorragies importantes; mais la malade, tout en reconnaissant avoir perdu beaucoup de sang, ajoutait qu'elle avait toujours été pâle. Déjà en 1916, elle consultait un médecin pour de la fatigue générale et de la pâleur. On la traita pour anémie par une préparation ferrugineuse qui fut mal supportée : des troubles digestifs avec vomissements apparurent, nécessitant la suspension immédiate du traitement.

Mme Kr.... ne se préoccupa plus d'un état de santé qui ne la gênait nullement dans ses occupations journalières de femme de ménage.

D'autres antécédents importants concernant sa vie génitale sont à signaler. Depuis l'âge de 17 ans, date à laquelle apparaissent les premières règles, celles-ci furent toujours irrégulières, abondantes et prolongées. A 25 ans, avortement. — Dans la suite, quatre grossesses, dont deux se terminèrent prématurément. Des deux enfants nés à terme, l'un est décédé d'une affection pulmonaire sans doute bacillaire..

Le mari aurait succombé à cette même affection. —

La maladie actuelle remonterait au 20 juin 1928. A cette époque eut lieu un accident brutal de perte de connaissance. Durant les quatre jours suivants, la malade comprenait, mais ne pouvait répondre; elle aurait été en outre paralysée des 4 membres, et il fallut l'aide d'une personne pour l'alimenter. Peu à peu cette quadriplégie s'amenda, et un mois après, la patiente rentrait chez elle. Vers septembre, la marche fut de nouveau possible. Tout faisait penser à une guérison définitive quand survinrent de nouveaux incidents aggravant la situation : céphalées, bourdonnements d'oreilles, vertiges. En même temps s'établissent des dysesthésies : picotements, fourmillements dans les doigts et les orteils, sensations de piqûres d'insectes sur la peau et douleurs continues à la face antérieure des jambes et dans la nuque. D'autre part, bien que l'appétit restât conservé, asthénie profonde.

Le 3 octobre 1928, la malade fut envoyée par son médecin dans le service ouvert de la clinique psychiatrique en observation. Elle y demeura quatre jours et, selon les documents consultés, s'y plaignait de douleurs dans le dos et dans la tête. On releva de la pâleur de la face, de la fatigue, de la sécheresse de la bouche, des palpitations, de l'insomnie, mais pas d'anomalies d'ordre psychique.

Jusqu'en décembre 1930, la situation reste stationnaire avec des hauts et des bas. A cette époque, elle s'aggrave par suite de l'apparition de troubles digestifs consistant en vomissements quotidiens, survenant trois à quatre fois par jour sans effort, nausées, diarrhées et perte progressive de l'appétit. Les dysesthésies sont plus marquées et l'exagération des douleurs empêche le sommeil, obligeant à user de cinq à six ctgrs. de morphine par jour. L'état général fait une chute rapide. Enfin, quatre abondantes hématémèses avec melaena provoquent l'hospitalisation à la clinique.

Examen clinique.

On est en présence d'une femme dont l'asthénie et l'angoisse traduisent un état alarmant. Quoiqu'il n'y ait présentement pas d'hémorragies et que le nombre des hématies soit encore au-dessus de 2.000.000, son état nécessite une transfusion d'urgence.

La pâleur de la peau et des muqueuses est très prononcée.

La malade a conservé un certain état d'embonpoint en dépit d'un amaigrissement qu'elle dit être considérable.

Température 37°.

Pouls : 120 pulsations par minute.

Examen somatique.

Appareil circulatoire : Coeur : Bruits rapides, assourdis, sans bruits surajoutés. T. A. 135/80.

Appareil respiratoire : pas de signes d'affections pulmonaire ou pleurale.

Appareil digestif : Langue très saburrale sans trace de glossite. Pas de modifications de la muqueuse buccale, malgré des sensations très marquées de sécheresse. — L'haleine est fétide. — Abdomen souple, sans circulation collatérale, ni ascite.

Toucher rectal : pas d'hémorroïdes ni tumeurs.

Système nerveux : Réflexes tendineux exagérés. Pas d'anomalies dans la perception des différentes sensibilités.

Foie et Rate dans les limites normales.

Examens de laboratoire.

Urines : Alb. 0
Sucre 0
Urobilinogène 0
Urobiline 0

Selles : Réaction de Meyer d'abord positive, puis négative.
Pas de parasites.

Chimisme gastrique : Achylie après repas d'Ewald. Transit gastro-intestinal normal à la radiographie.

Métabolisme de base normal .

Bordet — Wassermann négatif dans le sang.

Sang : Hématies 2.050.000
Hb. 30 p. 100
Val. glob. 0,73
Temps de saignement 5' 15"
Temps de coagulation 8'
Rétraction du caillot 45'
Résistance globulaire 0,4.

Tableau V

Dates	G. R.	Hgb.	V.G.	Leucocytes	Plaquettes	Poly. Neutro.	Poly. Eosino.	Poly. Baso.	Moyens Mono.	Monocytes	Lympho.	Myélocytes
20-2-31	2.050.000	30 %	0,70	—	—							
22-2-31	2.250.000	33 %	0,73			40	32	1	4	9	10	1
24 —	2.000.000	25 %	0,62		175.000							
25 —												
26 —	2.260 000	—	—	14.800		87	—	—	1	1,8	8,4	1
28 —	2.100.000	30 %	0,71	7.000								
4-3-31	2.400.000	—	—	5.800								
7 —	2.440.000	23 %	0,47	7.500								
10 —												
11 —	2 800.000	44 %	0,78	5.900								
14 —	2.650.000	45 %	0,85	5.900								
18 —	3 000.000	37 %	0,61									
21 —	2.970 000	40 %	0,67									
23 —	3.000.000	45 %	0,75	7.300								
26 —	3 070.000	45 %	0,73	6.400								
28 —				6.100								
8-4-31	2.750.000											
13 —	2.800 000	43 %	0,76	6.200								
16 —	2·850.000	45 %	0,79	5.300								
20 —	3.280.000	40 %	0,62	4.700								
22 —	3.130.000	45 %	0,72	5.100								
24 —	3.400.000	40 %	0,59	6.400		60	5	0	17	9	7	2
28 —	3.310·000	42 %	0,63	5.200								
30 —	3.360.000	40 %	0,59	4.100								
2-5-31	3.320.000	42 %	0,63	3.800								
4 —	3.520 000	44 %	0,62	6.100								
6 —	4.220.000	45 %	0,53									
8 —	4·200.000	42 %	0,50									
12 —	3.680.000	45 %	0,60									
15 —	3.630.000	45 %	0,62									
18 —	3·520.000	42 %	0,60	5.000		62	6	0	5	3	14	—
23 —	3 370.000	42 %	0,62									
27 —	3.270.000	45 %	0,69	5.000	96.000							
1-6-31	3.450.000	44 %	0,64									
8 —	3.620.000	48 %	0,65									
12 —	3.600.000	45 %	0,62									
19 —	3.220 000	42 %	0,65	5.900								
23 —	3.470.000	41 %	0,59	4.200								
30 —												
11-7-31	3.940.000	46 %	0,58	4.100								
14 —												
21 —												
10-12-31	3.800 000											

Malade Kr . .

Myéloblastes	Hématies nucléées	Anisocytose	Poïkilocytose	Réticulocytes	Traitement	Poids Kg.	Observations
					Du 13 au 19-2-31: 10 amp. Tréphonyl, 150 gr. foie haché dans la soupe.		
1	6	++	0		16 amp. Héparmone foie haché dans soupe. Transfusion de 150 cmc.	80	Polychromatophilie
0	6	++	0		Transfusion de 300 cmc.		id.
					Transfusion de 300 cmc.		
	0	++					
—	0	++					id.
						76	
0	1	+			du 22 au 27-4-31. 10 amp. Hémostra	76	Légère polychromatophilie
						76	
						76	
—		0	0			76	
	0					76,5	Monocytes de type cellule endothéliale
					du 2 au 12-6-31. oxalate de fer 0,30 gr.	76,5	
						76,5	
						76,—	
						76,5	
						76,5	
						77,—	
	0					77.—	
				++			

Evolution.

Cette malade fut suivie pendant dix mois consécutifs d'hospitalisation à la Clinique Médicale A (du 13.2.31 au 10.12.31.)

a) *Au point de vue hématologique*, l'anémie ne subit pas d'amélioration très notable. A se rapporter au tableau V p. 92 et 93 groupant les examens du sang, on constate que le taux des hématies n'a progressé que très lentement de 2.050.000 à 3.800.000, et l'hémoglobine de 30 p. 100 à 46 p. 100. La valeur globulaire était toujours basse et oscillait autour de 0,75 avec parfois chute à 0,48 et 0,50. Au cours d'examens répétés par d'hématies nucléées sauf dans les périodes immédiatement consécutives aux transfusions; par contre, réticulocytes, anisocytose et polychromatophilie témoignant des possibilités réactionnelles, atténuées certes, mais bien réelles de la moëlle. La leucocytose, un peu élevée allant jusqu'à 14.800 leucocytes au début après la première transfusion, est ensuite restée normale, mais plutôt avec tendance à la leucopénie. Dans la formule leucocytaire, éosinophilie allant jusqu'à 5 - 6 p. 100 et atteignant une fois seulement le chiffre élevé de 32 p. 100.

Plaquettes : 175.000 le 24. 2. 31.
96.000 le 27. 5. 31.

b) *Au point de vue clinique*, les manifestations prédominantes pendant toute cette période furent d'ordre nerveux et psychique.

Subjectivement, les troubles dysesthésiques gagnaient en intensité, mais la malade se plaignait moins de ces sensations que de douleurs généralisées à tout le corps, spécialement le long du dos et dans la nuque. D'autre part, le caractère se modifiait. Des troubles mentaux faisaient leur apparition : sautes d'humeur avec phases de dépression marquée au cours desquelles se manifestait le désespoir de ne pas guérir et phases d'irritation anxieuse, rendant la malade très désagréable à ses voisines de lit. Les troubles psychiques s'aggravèrent à tel point que le 18 décembre 1931, la malade tentait de se suicider au moyen du gaz d'éclairage.

Objectivement on constata toujours, hormis une légère hyperréflexie. une intégrité des réflexes. Absence de troubles senso-

riels. Conservation de la sensibilité superficielle aux trois modes et de la sensibilité profonde.

La station debout était difficile par suite du dérobement des jambes et la marche incertaine. D'un autre côté, l'état général déclinait. De nouvelles hémorragies ne furent pas constatées, et les examens réitérés des selles ne permirent pas de déceler d'hémorragies occultes.

c) *Au point de vue thérapeutique*, on devait assister à l'échec de la méthode de Whipple, que le foie ait été ingéré cru ou sous forme d'Héparmone et de Tréphonyl. L'Hémostra restait également sans action. Quant au fer à la dose de 0,30 gr. par jour il fut mal toléré; des vomissements apparurent rendant nécessaire la suspension de ce traitement. Le 18 décembre 1931, Mme Kr... était transférée à la Clinique psychiatrique à la suite de sa tentative de suicide. Son séjour dans cette clinique se passa sans incidents notoires et la malade fut libérée le 31-12-31. Elle se fit alors admettre le 1-1-32 à la Clinique Médicale B, où elle resta en traitement pendant sept mois et demi jusqu'au 16 juillet de la même année. Voici résumée l'observation qui nous a été très obligeamment communiquée sur le séjour de la malade dans ce service. Nous ne passerons plus en revue les différents troubles fonctionnels qui sont tous ceux sur lesquels nous avons insisté antérieurement.

Les résultats de l'examen somatique ne diffèrent des nôtres que sur deux points; on note dans l'observation une hypertrophie du foie et une splénomégalie, celle-ci découverte à la radioscopie.

Les examens de laboratoire sont identiques. L'anémie est toujours hypochrome avec 3.400.000 hématies, hémoglobine à 32 p. 100 et valeur globulaire de 0,47.

Plusieurs traitements ont été institués; ils sont reproduits ainsi que les examens du sang dans le tableau VI. p. 96.

Du 1 au 5 janvier: Hépatothérapie par extraits hépatiques. Résultat nul.

Du 6 janvier au 6 mars: traitement antispécifique (Quinby et Acétylarsan), l'hépatosplénomégalie ayant fait suspecter une étiologie syphilitique, malgré les B.W. négatifs. Le 6 mars, pas de changement sauf pour l'hémoglobine qui remonte à 45 p. 100.

Tableau VI. — *Malade Kr..*

Dates	Hématies	Hb. %	Valeur glob.	Traitement	Poids
1-1-32	3.400.000	32	0,47	Extraits hépatiques pend. 15 j.	84 Kgs.
5 —	2.950.000	32	0,54		
6 —				Traitement antispécifique. (Quinby et Acétylarsan). pendant 2 mois.	
16 —	3.100.000	33	0,53		
26 —	3.400.000	37	0,54		
30 —	3.500.000	37	0,52		80 Kgs.
8-2-32	3.900.000	41	0.52		
17 —	3.900.000	45	0,57		
25 —	3.150.000	42	0,66		76 Kgs.
6-3-32	3.060.000	45	0,73	Fer réduit 2x0,20 gr. puis 3x0,20 par jour jusqu'au 13-3-32.	
13 —	3.030.000	40	0,66	Hétérohémothérapie (20 cc. tous	
16 —				les 2 jours) et sirop d'hémoglobine.	
21 —	2.820.000	50	0,88		
24 —	3.100.000	48	0,77		
29 —	3.150.000	50	0,79		75 Kgs.
2-4-32	3.340.000	50	0.74		
5 —	3.320.000	50	0,75		
9 —	3.430.000	50	0,72		
13 —	3.000.000	47	0,78		
18 —	3.500.000	49	0,70		
21 —	3.450.000	49	0,71	Citrate de fer + Cuivre d'abord sous forme de cuivre colloïdal,	
26-4-32	3.340.000	50	0,75	puis sous forme de sulfate de cuivre, solution à 10 % 3 x 4 gouttes par jour.	
2-5-32	3.680.000	50	0.67		
6 —	3.740.000	60	0,80		
10 —	4.220.000	55	0,65		
17 —	4.380.000	63	0,71		
20 —	4.580.000	62	0,67		
24 —	5.200.000	60	0,57		
27 —	4.520.000	75	0,79		
3-6-32	4.300.000	62	0,71		
7 —	4.500.000	70	0,77		
14 —	4.800.000	70	0,73		
20 —	5.100.000	78	0,76		
29 —	5.220.000	80	0,76		
10-7-32	4.740.000	88	0,92		
16 —	4.530.000	91	0,94		
27-3-33	4.750.000	85	0,92		
7-4-33	4.800.000	85	0,88		

Du 6 au 13 mars: fer réduit à raison de 2 x 0,20 gr., puis 3 x 0,20 gr. par jour.

Le 13 mars: Hématies 3.030.000.

Hb. 40 p. 100.

Val. globul.. 0,66

A partir du 15 mars jusqu'au 21 avril: hétérohémothérapie (20 cmc tous les 2 jours) et sirop d'hémoglobine.

Le 21 avril: Hématies 3.450.000

Hb. 49 p. 100.

Val. gloubl. 0,66.

A partir du 21 avril: médication ferro-cuivrique sous la forme de citrate de fer et de sulfate de cuivre (solution à 10. p. 100, 3 x 4 gouttes par jour). L'effet thérapeutique est remarquable puisque, dès le sixième jour de ce traitement, le nombre des hématies s'élève ainsi que le taux de l'hémoglobine.

Au bout d'un mois les globules rouges passent de 3.450.000 à 4.580.000 et l'hémoglobine de 49 à 62 p. 100.

On se rend compte facilement en consultant le tableau VI, qu'à partir de ce moment l'hémoglobine mit une certaine résistance à poursuivre son ascension; le nombre des hématies est stabilisé depuis longtemps, quand l'hémoglobine arrive aux chiffres normaux de 88 et 91 p. 100.

Très améliorée au point de vue hématologique, la malade recouvre peu à peu un état général meilleur. Son faciès se recolore, l'appétit réapparait. Il en va autrement pour les phénomènes douloureux: les douleurs thoraciques en ceinture, celles brûlantes de la nuque et du dos, enfin celles que la malade n'a cessé d'accuser dans les jambes n'ont pas été influencées favorablement; elles ne cèdent d'ailleurs à aucun médicament.

Devant cet état de chose, transfert de la malade, le 29 juillet 1932, dans le service des maladies chroniques. C'est là que nous la retrouvons huit mois plus tard, le 27 mars 1933.

Son psychisme n'a pas varié; mêmes plaintes qu'autrefois. Troubles dysesthésiques plus intenses que jamais. L'état général est malgré tout satisfaisant.

De nouveaux phénomènes se sont installés. Mme Kr. se plaint de sensations de constriction au niveau de la gorge, rendant dif-

ficile la déglutition. « Il me semble, dit-elle, que les aliments sont arrêtés par un obstacle, et pendant quelques secondes je dois faire des efforts pour les faire descendre. » Ce trouble ne se produirait que pour les solides; les liquides passeraient sans difficulté. Ces phénomènes n'ont pas été constatés antérieurement pas plus que d'autres apparus récemment à savoir, au niveau de la langue des sensations gustatives d'amer et de salé. La langue n'est pourtant le siège d'aucune inflammation visible. Du côté des organes on relève un souffle de la base du coeur, un foie agrandi dépassant le rebord costal de deux travers de doigt; rate dans les limites normales à l'examen clinique. Aucun élément pathologique dans les urines. Le système nerveux est intègre dans ses réflexes et ses sensibilités.Nous avons pu refaire une analyse du chimisme gastrique qui montra l'absence d'acide chlorhydrique libre après repas d'Ewald et une très légère quantité, 0,22 après histamine. L'amélioration sanguine se maintient à la date du 27 mars 1933.

Hématies : 4.750.000
Hb. 85 p. 100.
Val. globul. 0,80.

Le 7-4-33 :

Hématies : 4.800.000
Hb. 85 p. 100.
Val. globul. 0,88.

OBSERVATION II.

(Observation de Faber in Medizinische Klinik)

Emma B, mariée, âgée de 25 ans, accuse depuis trois ans des vertiges, des bourdonnements d'oreilles et des trouble digestifs: pesanteurs gastriques, nausées, alternatives de diarrhées et de constipation. Son histoire est sans autres antécédents pathologiques importants. A l'examen objectif on ne décèle qu'une pâleur de la peau et des muqueuses.

Chimisme gastrique achlorhydrique après repas d'épreuve.

Sang :	*Septembre* 1908	*Hématies*	3.800.000
		Hb.	42 p. 100
		Val. globul.	0.55
	Octobre 1908	Hématies	3.750.000
		Hb.	58 p. 100
		Val. globul.	0,77
	Novembre 1908	Hématies	3.700.000
		Hb.	52 p. 100
		Val. globul.	0,70

OBSERVATION III.

(Observation de Faber in Medizinische Klinik)

Mademoiselle Au. J. 25 ans, souffre depuis trois ou quatre ans de céphalées, d'asthénie et de troubles digestifs: douleurs gastriques après les repas, nausées, alternatives de diarrhées et de constipation qui l'ont obligée à renoncer peu à peu à tout travail.

Objectivement, tous les signes cliniques d'une anémie marquée.

Dans les antécédents, pas d'hémorragies ni d'autres facteurs à invoquer comme causes de cette anémie.

A plusieurs examens de suc gastrique après repas d'épreuve, achylie complète.

Cette malade fut suivie pendant un an et traitée par les préparations ferrugineuses les plus variées sans amélioration aucune.

Sang :	Novembre 1907	Hb.	55 p. 100
	Décembre 1907	Hb.	56 p. 100
	Janvier 1908	*Hb.*	50 p. 100
		Hématies	5.000.000
	Février 1908	Hb.	55 p. 100
	Avril 1908	Hb.	55 p. 100
	Juin 1908	Hb.	60 p. 100
		Hématies	4.500.000
	Septembre 1908	Hb.	60 p. 100
		Hématies	3.857.000

OBSERVATION IV.

(Observation de Kaznelson, Reimann et Weiner in Klinische Wochenschrift).

Madame F.., 32 ans, n'a guère été bien portante depuis son enfance. Ictère à l'âge de cinq ans, hémorragies génitales à huit ans. S'est toujours plainte de faiblesse, de vertiges, et de pertes de connaissance. Attira toujours l'attention par une pâleur surprenante de la peau.

Pourtant, entre 14 et 23 ans, elle traverse une période de bonne santé apparente, mais à partir de 1922, celle-ci recommence à décliner après une forte grippe. Réapparaissent la pâleur et les pertes de connaissance. Une température presque constamment subfébrile, des troubles digestifs, des diarrhées, un amaigrissement de 16 kilos font envisager une tuberculose pulmonaire. La malade se plaint aussi de douleurs articulaires et surtout d'une mastication douloureuse par suite d'une inflammation des bords et de la pointe de la langue. On trouve à cet endroit de *petites vésicules. (Blaeschen)*. A l'examen clinique et radiologique des poumons une bacillose est facilement exclue.

Après une première amélioration péniblement acquise en deux ans par un traitement varié (arsenic, vins ferrugineux, tuberculine), tous les symptômes redeviennent manifestes en 1927 après un accouchement prématuré d'une grossesse ayant évolué normalement jusque là.

Sang :	*Hématies*	3.220.000
	Hb.	33 p. 100
	Leucocytes	4.000
	Poly neutro	57 p. 100
	Eosino	0
	Baso	0,3 p. 100
	Lymphocytes	35,7 p. 100
	Monocytes	6,8 p. 100

Suc gastrique achylique avant et après traitement. Evolution : Dix jours d'un traitement hépatothérapique n'eurent pas raison de l'anémie qui ne rétrocéda que par *le fer réduit à hautes doses*

(3 x 1 *gramme par jour*). Dès le huitième jour, les hématies passaient de 3.220.000 à 4.350.000 et l'hémoglobine de 44 à 66 p. 100. Quinze jours après, la formule sanguine était normale :

Hématies 4.800.000 ; hémoglobine 100 p. 100.

OBSERVATION V.

(Observation de Grig, Altschuller in Acta Medica Scandinavica, résumée).

Mme. A., veuve, 48 ans présente des antécédents certains. A l'âge de 13 ans des troubles fonctionnels qui furent attribués à de l'anémie et traités sans résultats par une médication arseni-co-ferrugineuse.

Après deux métrorragies, elle est trouvée très anémique en 1922 (Hb. 15 p. 100). Quatre années plus tard, *anémie* de type *chlorotique* (Hb. 33 p. 100) avec hématies peu diminuées et *valeur globulaire de* 0,40.

Suc gastrique achylique. Particularité intéressante, on constate de l'hypoacidité chez une de ses filles, mais sans que celle-ci présentât de l'anémie.

Le métabolisme de base est légèrement abaissé, mais le traitement opothérapique thyroïdien reste inopérant sur l'anémie.

Le fer à hautes doses fait rétrocéder les symptômes morbides en peu de temps. Après une courte rechute, l'hémoglobine monte à 90 p. 100.

OBSERVATION VI.

(Observation de Dameshek in the American Journal of Medical Sciences, résumée)

Femme de 23 ans, hospitalisée le 26 juillet 1929 pour anémie. Est pâle depuis son enfance. Jusqu'à l'âge de 13 ans est sujette par périodes à des troubles digestifs, diarrhées en particulier. A quinze ans est en traitement à l'hôpital pour anémie ; elle en sort rétablie, mais rechute deux mois plus tard et se fait ré-

admettre. Une nouvelle amélioration s'établit qui persiste jusqu'en 1929. Six mois alors après un premier accouchement, elle commence à se sentir fatiguée et dyspnéique. L'appétit diminue. Des picotements apparaissent dans les doigts. A l'examen, langue lisse sur les bords et papilles non visibles, foie débordant largement le rebord costal, rate dans les limites normales.

Au niveau des téguments, pétéchies et ecchymoses.

Sang :	*Hématies*	2.100.000
	Hb.	35 p. 100
	Leucocytes	3200
	Temps de coagulation :	2 minutes
	Temps de saignement :	12 minutes 5

Chimisme gastrique: Anacidité presque complète

Réaction érythro-normoblastique de la moëlle à l'examen d'une parcelle biopsique du sternum.

Evolution : Après trois jours du traitement martial (3 x 2 grammes de citrate de fer ammoniacal quotidiennement) les réticulocytes passent de 1,5 p. 100 à 6 p. 100.

Un mois plus tard, hématies 3.100.000, Hb. 60 p. 100. Surviennent alors de fréquentes relâches du traitement. Celui-ci est repris et continué pendant 3 mois sous forme de citrate de fer ammoniacal (3 grammes par jour), sans résultat. *Du sulfate de cuivre* (0,1 gr. puis 0,05 gr). est associé au citrate de fer; en l'espace de 6 mois les hématies atteignent 5.250.000 et l'hémoglobine 82 p. 100.

OBSERVATION VII.

(Observation de Dameshek in the Journal of Medical Sciences, résumée)

Femme de 44 ans, en traitement ambulant depuis 1925 pour de l'anémie qui fut toujours favorablement influencée par le fer et récidiva chaque fois qu'on en interrompit l'administration.

En 1925, première apparition des signes anémiques: pâleurs,

dyspnée au moindre effort, pertes de connaissance, bientôt jugulées par le traitement ferrugineux

En 1926, rechute après cessation de ce traitement, puis nouvelle correction de l'anémie après reprise.

En 1928, récidive non traitée qui évolue au point que la malade doit s'aliter. Indépendamment de la dyspnée et des vertiges, la malade accuse de la *sensibilité douloureuse de la langue* pour les substances acides (fruits acides, oranges), de l'engourdissement et des *picotements aux extrémités des doigts*. Elle est hospitalisée le premier juillet 1930.

Examen : La langue est lisse, atrophiée et rouge sur les bords.
Au niveau du coeur, souffle systolique.
Le foie déborde de deux travers de doigts le rebord costal.
Rate non palpable.
Système nerveux : réflexes exagérés. Babinski positif à gauche; hyperesthésies des extrémités inférieures.
Chimisme gastrique : Anacidité une heure après histamine.

Sang :	*Hématies*	2.700.000
	Hb.	20 p. 100
	Leucocytes	4050

Réaction érythro-normoblastique de la moëlle.
L'évolution marque l'échec de l'hépatothérapie; les hématies tombent à 1.960.000 et l'hémoglobine à 15 p. 100.
On prescrit du citrate de fer ammoniacal (solution à 25 p. 100, 3 grammes par jour) et dès le neuvième jour, la malade accuse un bien-être général, un appétit vorace, une disparition de la sensibilité au niveau de la langue et des picotements dans les doigts. Les hématies ont progressé de 1.960.000 à 4.640.000 et l'hémoglobine de 15 p. 100 à 88 p. 100 en l'espace de 3 mois.

OBSERVATION VIII.

(Observation de Dameshek in the Journal of Medical Sciences, résumée)

Femme de 28 ans, admise à l'hôpital en février 1931 pour troubles mentaux, datant de trois semaines. A fait un accouche-

ment récent terminé par une légère hémorragie de la délivrance. *Ses troubles psychiques* consistent en hallucinations et en signes de désorientation.. D'autres manifestations psychiques à caractère délirant apparaissent la veille de l'admission, rendant l'hospitalisation nécessaire. Redevenue raisonnable, la malade indique avoir toujours été pâle sans avoir souffert spécialement de cet état. Le père et l'une de ses soeurs étaient également pâles.

A l'examen somatique, rien d'anormal à part une réponse exagérée de tous les réflexes.

Chimisme gastrique : Absence d'acide chlorhydrique.

Sang :	*Hématies*	3.810.000
	Hb.	48 p. 100

Evolution: La malade fut traitée et guérie par le citrate de fer ammoniacal.

OBSERVATION IX.

(Observation de Bloomfield in Archives of Internal Medecine, résumée).

C'est l'histoire d'un jeune japonais de 29 ans dont les premiers symptômes anémiques se sont déclarés il y a plusieurs années. L'anémie est du type chlorotique sans cause manifeste.

Chimisme gastrique anacide après histamine.

Sang :	*Hématies*	4.640.000
	Hb.	51,7 p. 100
	Valeur globul.	0,57

L'état général déficient se releva par le traitement martial parallèlement à la guérison complète de l'anémie.

OBSERVATION X.

(Observation de Debenedetti et Currado in Minerva Medica, résumée).

M. Carlo, 67 ans, paysan, sujet robuste, sans antécédents pathologiques, éprouve depuis le mois d'août 1931 fatigue, dyspnée d'effort et anorexie.

Des troubles *dysphagiques* pénibles se sont installés que des examens radiologiques répétés de l'oesophage n'ont pas éclaircis.

Dans les selles, nulle trace de sang.

Le transit gastro-intestinal est sans particularité à la radiographie.

Chimisme gastrique anacide après histamine.

Sang :	*Hématies*	2.950.000
	Val. globul.	0,59

Evolution : L'anémie subissait un commencement de réparation et la dysphagie s'atténuait quand le malade, après une pneumonie intercurrente, refusa tout nouvel examen et fut congédié.

OBSERVATION XI.

(Observation de Suzman in Archives of Internal Medecine, résumée).

Femme de 60 ans, opérée d'un ulcère gastrique. Se plaint depuis un an de grandes difficultés de la déglutition. La dilatation de l'oesophage améliore transitoirement cette dysphagie qui réapparait quatre mois plus tard en même temps qu'une grande faiblesse, de la dyspnée d'effort, de la torpeur, des picotements aux extrémités des doigts et des douleurs au niveau de la langue.

Téguments très pâles. *Lèvres craquelées et fissurées.*

Sang :	*Hématies*	2.900.000
	Hb.	35 p. 100
	Leucocytes	13.100

Chimisme gastrique anachlorhydrique après histamine.

Evolution : La malade reçoit pendant onze jours des extraits de foie sans que son état subisse de changement. Le traitement ferrugineux (citrate de fer ammoniacal à la dose de 5 grammes par jour) produit une crise réticulocytaire allant jusqu'à 8,6 p. 100 le huitième jour. Puis les hématies montent à 5.700.000 et l'hémoglobine à 65 p. 100.

Une reprise de l'état général s'ensuit et une disparition de la dysphagie, des brulûres de la langue et des picotements dans les doigts.

OBSERVATION XII.

(Observation de Suzmann in Archives of Internal Medecin résumée)

Femme de 46 ans, souffre depuis 4 ans de difficultés de la déglutition plus marquées pour les solides que pour les liquides, de sécheresse buccale et de palpitations cardiaques.

La *langue* sans être douloureuse, est *atrophiée; des fissures* existent *aux commissures labiales.*

Suc gastrique: acide chlorhydrique libre néant.

La malade guérit par le citrate de fer ammoniacal.

Sang :	*Hématies*	3.800.000
	Hb.	55 p. 100

OBSERVATION XIII.

(Observation de Suzmann in Archives of Internal Medecin, résumée)

Femme de 61 ans, *dysphagique* depuis 7 ans, accuse ensuite de la dyspnée, des palpitations cardiaques, des vertiges, et des troubles digestifs (alternatives de diarrhées et de constipation). La langue est douloureuse. Picotements dans les doigts et dans les orteils.

A l'examen pâleur des téguments, *déformation des ongles en cuillers, fissures* des commissures labiales, *langue dépapillée et lisse.*

Le foie est augmenté de volume.

La rate est dans les limites normales.

Sang :	*Hématies*	1.800.000
	Hb.	15 p. 100
	Leucocyte	3.000

Suc gastrique anachlorhydrique après histamine.

Evolution: Tous les symptômes sauf la dysphagie rétrogradèrent en très peu de temps par le citrate de fer ammoniacal. (9 grammes par jour).

Conclusions

1° — Du syndrome aujourd'hui décrit à l'étranger sous le vocable d'anémie hypochrome chronique idiopathique, nous avons d'abord étudié en détail les éléments symptomatiques. — L'insuffisance de la sécrétion gastrique et l'hypochromie du sang donnent à ce syndrome un cachet original. D'autres symptômes, syndromes neuro et psycho-anémiques, dysphagie, glossite, coïlonychie, troubles trophiques se juxtaposent pour mieux encore le définir.

2° — La thérapeutique de l'anémie hypochrome idiopathique est bien établie. C'est le fer à doses élevées en comparaison de celles utilisées jusqu'à présent dans le traitement des anémies. Le cuivre est à considérer comme un adjuvant précieux.

3° — En l'état actuel de nos connaissances, il n'est guère possible de formuler une théorie pathogénique irrécusable; cependant il convient d'envisager comme très plausible l'hypothèse assignant à l'origine de ce syndrome les troubles gastro-intestinaux .

4° — Il existe des anémies voisines de l'anémie hypochrome chronique idiopathique, mais liées à des hémorragies, à des troubles endocriniens, à des phénomènes carentiels, à des grossesses. Il importe donc d'être circonspect pour le diagnostic, puisqu'aussi bien on ne poussera jamais assez loin la recherche de la cause d'une anémie de type chlorotique.

5° — En face du Biermer, l'anémie hypochrome idiopathique marque bien son indépendance. Il convient cependant de ne plus considérer comme article de foi l'opinion admettant qu'une anémie ne puisse passer de l'un à l'autre type; des exemples de telles transitions sont suffisamment convaincants.

6° — L'anémie hypochrome idiopathique se rapproche beaucoup de la chlorose; mais les caractères de certitude manquent pour pouvoir assimiler purement et simplement ces deux affections.

7° — Notre dernier chapitre apporte un exemple des difficultés diagnostiques que l'on peut rencontrer. L'observation que nous y analysons tout au long concerne une anémie idiopathique participant de l'hypo et de l'hyperchromie.

Vu :
Le Président de thèse :
MERKLEN.

Vu :
Le Doyen de la Faculté :
FORSTER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
Président du Conseil de l'Université :
DRESCH.

Bibliographie

Adamson J. D. and Smith. — Chronic chlorosis (Canada Med. Amer. Journ., N° 24, p. 793, 1931.)

Altschuller Grig. — Sur la pathogénie de l'anémie hypochrome chronique, dite achylique. A propos d'un cas personnel. (Acta med. Scandinavica, t. 70, p. 119, 1929).

Arneth J. — Parallel laufende Magensaft und Blutuntersuchungen bei der Chlorose. (Deutsche med. Wochenschrift, N° 17, p. 666, 1906).

Aubertin Ch. — Chloroanémies. (Nouveau Traité de Médecine Roger-Widal-Tessier, IX. 1928).

Auersperg A. — Betrachtungen über einen Fall von fünikulärer Myelose bei achylischer Chloranämie (Wiener med. Wochenschrift, N° 11, p. 334, 1932).

Bartlett. — Journ. Amer. med. Association t. 16, 1913).

Bécart. — Quand faut-il recourir à la transfusion ? (Le Monde Médical, t. 42, p. 868, 1932).

Beebe et Wintrobe. — Action sur l'anémie hypochrome idiopathique du beefsteack digéré par du suc gastrique normal. (Arch. of int. Med., Septembre 1933, p. 464.)

Bloomfield A. — Relations between primary hypochromic anemia and chlorosis (Arch. of. int. Med. t, 50, N° 2, Août 1932).

Bode et Weisswange. — Die einfache achlorhydrische Anämie. (Deutsche med. Wochenschrift, N° 51, p. 1995, 1932).

Borgbjaerg A. et Lottrup. — Examen du sang chez les achyliques, spécialement en ce qui concerne l'anémie pernicieuse. (Acta med. Scandinavica t. 72, p. 539, 1929).

Bornhoeffer. — Ueber psychische Störungen bei anämischen Processen. (Berl. Klin. Wochenschrift, p. 2357, 1911).

Breidenbach O. — Ueber den Färbeindex bei perniziösen Anämien (Deutsche med. Wochenschrift, N° 47, p. 1990, 1926).

Broekema. — Coïlonychie d'origine gastrique (Acta derm. venereol. t. XIV N° 1, juin 1933, analysé in Presse Médicale, 15 Novembre 1933).

Bürger. — Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe (Schittenhelm 1925).

Castle, Heath et Strauss. — Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. (Amer. Journ. med. Sciences t. 182, décembre 1931).

Catola M. — A propos d'un cas de syndrome neuro-anémique. (Soc. de Neurol. de Paris, séance du 5 juin 1930).

Cosin et Hurst. — Guy's Hosp. Reports, p. 414, 1930.

Dameshek W. — Primary hypochromic Anemia (Amer. Jour. med. Sciences, t. 182, p. 520, 1931).

Davies D. T., Wales et Loud. — Simple achlorhydric anemia Lancet, t. 2, p. 385, 1931).

Davies D. T., et Illtyd J. — Achlorhydria and anemia in advancing years (Lancet t. 2, p. 899, 1933).

Debenedetti E. et Currado. — Le anemie ipochromiche achiliche. (Minerva Medica N° 17, p. 627, 1933).

Elvehjem C. Steenbock et Hart. — Is copper a constituant of the hemoglobin molecul ? (Journ. of Biol. Chem. t. 83, p. 21, 1929).

Einhorn M. — Zur Klinik der Achylia gastrica und der perniziösen Anämie (Arch. für Verdauungskrankheiten. t. 9. N° 2, 1903).

Faber K. et Borge. — Contribution à l'étude de la neurasthénie chez des malades présentant de l'achylie avec ou sans

augmentation de la valeur globulaire (Hospitalstidende p. 915, 1930).

Faber K. — Achylia gastrica und Anämie (Med. Klin. N° 35, p. 1310, 1909).

— Anämische Zustände bei der chronischen Achylia gastrica. (Berl. Klin. Wochenschrift, p. 958, 1913).

Faber K. et Gram. — Relations between gastric achylia and simple and pernicious anemia (Arch. of int. Med. t. 34, p. 658, 1924).

The association of achylia gastrica and anemia of different type in three members of the same family and the behavior of the color index in pernicious anemia (Arch. of int. Med. t. 34, p. 827, 1924).

Fontès G. et Thivolle. — Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale, notamment par hémorragie, (Le Sang, t. 7, N° 3, 4 et 5, 1933.

Fiessinger N., Olivier et Laur. — A propos d'une forme érythroblastique de la Chlorose (Le Sang, p. 218, 1927).

Fiessinger N. et Bideragay. — Valeur sémeiologique des souffles jugulaires dans les chloroses frustes (Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 9 sept. 1923).

Giffin H. et Watkins. — Treatment of secondary anemia (Journ. Am. med. Association, t. 95, p. 587, 1930).

Gilbert et Weil. — Semaine médicale 1910.

Gram H. C. — Further observations on a family schewing many cases of pernicious anemia (Acta med. Scandinavica, t. 34, p. 107, 1929).

Gutzeit K. — Die Gastroenteritis und ihre Folgerscheinungen (Münch. med. Wochenschrift, N° 40, p. 1591, 1932).

— Schwere Anämien nach Magenresektion (Klin. Wochenschrift, N° 9, p. 376, 1932).

Haden R. L. — Simple achlorhydric anemia treaded by Iron. (Britisch med. Journ. p. 3697, 1931).

Hallez C. L. — La Chloro-anémie ou anémie ferriprive des jeunes enfants. (Pratique med. franç., Décembre 1927, p. 419.

Hayem. — La Chlorose (Maladies du sang, onzième leçon, 1900).

Heath C. — Oral administration of iron in hypochromic anemia (Arch. of int. Med. Mars 1933, p. 458).

Hoessling H. — Zur Abnahme der Chlorose (Münch. med. Wochenschrift, p. 853, 1926).

Hoffmann A. — Das Seltenwerden der Chlorose (Münch-med. Wochenschrift N° 39, p. 1630, 1925).

Hurst A. F. — La dégénérescence subaigüe de la moëlle et ses rapports avec l'anémie pernicieuse. L'anachlorhydrie et les intoxications intestinales (Ann. de Méd., t. 24, N° 1, p. 5, 1928).

Kaznelson P., Reimann et Weiner. — Achylische Chloranämie. (Klin. Wochenschrift N° 23, p. 1071, 1929).

Kelly A. B. — Spasme at the entrance of the oesophagus (Journ. Laryng. and Otol. t. 34. p. 285, 1919).

Langdon. — Nervous and mental manifestations of the pernicious anemia (Journ. of Amer. med. Association 1905).

Lavatelli G. — Delle anemie croniche di origine hemorroïdaria (Minerva Medica N° 44 p. 1009, 1928).

Lemaire A. et Lambin. — Le problème de l'anémie pernicieuse. (Le Sang N° 2. p. 117, 1933).

Lenhartz H. — Diagnostiche und therapeutische Erwägungen bei perniziöser Anämie (Münch. med. Wochenschrift N° 16, p. 669, 1930).

Mathieu P. — Etude clinique et anatomo — pathologique des syndromes neuro-anémiques (Thèse Paris 1925).

Mc. Cann et Dye. — Chlorotic anemia with achlorhydria, splenomegaly and small corpuscular diameters (Ann. int. Med. t. 4, p. 918, 1931).

Merklen Pr. et Gounelle H. — Anémie chronique hypochrome. Syndromes neuro et psycho-anémiques. Hémorragies. Achylie, hépatorésistance (Le Sang t. 4. p. 907, 1922).

Merklen Pr. et Gounelle H. — Les Anémies chroniques hypochromes. Remarque sur la classification des anémies (Société de Médecine du Bas-Rhin, 24 juin 1933).

Merklen Pr. Waitz et Fontès G. — Anémie grave chez un vagabond. Amélioration par réalimentation normale. Guérison stable par ingestion de caséinate de fer et de caséinate de cuivre (Le Sang, t. 7, N° 5, p. 479, 1933).

Merklen Pr., Gounelle H. et Israël L. — Anémie hypochrome à évolution prolongée chez une myxoedémateuse (Soc. med. des Hôp. de Paris, 20 Octobre 1933).

Merklen Pr. Gounelle H. et Chaudre L. — Nouvelle observation d'anémie chronique hypochrome. Chlorhydrie gastrique normale. Remarques sur la classification des anémies. (Le Sang, t. 7, N° 1, p. 97, 1933).

Mills E. S. — Idiopathic hypochromemia (Am. Journ. of Med. Sciences t. 182, p. 554, 1931.

Moersch H. G. et Conner. — Hysterical Dysphagia (Arch. of. Otolaryng. Chicago, t. 4, p. 97, 1926).

Morawitz P. — Agastrische Anämien und ihre Beziehungen zur Anämia perniciosa (Arch. für Verdaunngskr. t. 47. N° 5, et 6, p. 305, 1930).

Moschkowitz. — The relation of achlorhydria to pernicious anemia (Arch. of int. Med. t. 48, p. 171, 1931).

Naegeli O. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik (Editions 1912 et 1923).

Naegeli O. et Alder. — Zur Dosierung des Eisens. Die Vorzüge hoher Dosen (Schweiz. med. Wochenschrift N° 31, p. 663, 1920).

Nolen W. — Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica (Geneesk. Bl. N° 10. p. 325, 1925).

Olivet J. — Hypochrome Früh — und Remissionsstadien der perniziösen Anämie. (Klin. Wochenschrift N° 34, p. 1561, 1926).

Pinard M. — Chlorose — disparition (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, séance du 23 novembre 1923.)

Paterson B. R. — A clinical type of dysphagia (Journ. Laryng. and Otol. t. 34 p. 289, 1919).

Patek. — Journ. Amer. med. Association N° 12, p. 110, 1911.

Porges O. — Ueber Dünndarmkatarrh ohne Dickdarmkatarrh (Z. klin. Med. t. 109, p. 28, 1928).

Parkes Weber. — Simple achlorhydric anemia (Proc. Soc. med. Décembre 1930).

Rowland et Simpson. — L'anémie pernicieuse consécutive à la gastrectomie et à la gastrojéjunostomie (Lancet N° 5701, Décembre 1931, analysé in Presse Médicale Mars 1933).

Schaumann et Saltzmann. — Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe (Schittenhelm 1925).

Sabrazès. J. — Traitement de l'anémie pernicieuse de Biermer et de l'anémie chronique hypochrome avec forte hypochlorhydrie, anachlorhydrie ou achylie (Le Monde Médical N° 824, p. 722, 1933).

Schirokauer. — Zbl. Physiol 8. p. 2589, 1909. —

Schulten H. — Behandlung hypochromer Anämien mit maximalen Eisendosen (Münch. Med. Wochenschrift février 1930 p. 355).

— Ueber die essentielle hypochrome Anämie (achylische chloranämie) und ihre Bezichungen zur perniziösen Anämie (Münch. med. Wochenschrift Avril 1932 p. 665)

Singer K. — Achylie und Anämie. Zur Kentniss ihrer Beziehungen (Klin. Wochenschrift N° 35, p. 1459, 1932).

Sinkler et Eschner. — Amer. Journ. med. Sciences N° 112 p. 110, 1896).

Sisto P. — Sulla anemia ipocromica essenziale (Haematologica Archivio. fasc 1. vol, XIV. 1933).

Strauss M. B. et Castle. — Recherches sur l'anémie de la gestation. Rapports étiologiques des anomalies par défaut de la sécrétion gastrique et des carences alimentaires avec les anémies hypochromes et l'anémie pernicieuse de la grossesse (Amer. Journ. of Med. Sciences t. 185 N° 4, avril 1933, analysé in Presse Médicale 8 Novembre 1933. p. 191.)

Suzman M. — Syndrome of anemia, glossitis and dysphagia. Report of 8 cases with special reference to observations and autopsy in one instance (Arch. of int. Med. janvier 1933 p. 1).

Swift B. H. — Anémie achlorhydrique comme cause de prurit vulvaire, dit d'origine nerveuse (Med. Journ. of Australia t. 2, N° 18, 29 Octobre 1932).

Thaysen H. — Un cas d'anémie pernicieuse (Ungeskrift for Laeger 1928).

Tixier L. — Les causes et le traitement des anémies des nourissons (Revue de Médecine p. 483, 1920).

Trousseau. — De la chlorose (Clin. Méd. N° 3, p. 542, 1913).

Van Buchen E. S. P. — Chloroanémie avec achylie (Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. H. 33, 1931).

Vanderhoof D. — Anemia of the microcytic type in middle — aged women (Assoc. of the Amer. Physicians, rapporté in Amer. Journ. Med. Association p. 2152, 1931).

Van Leeuwen H. C. — Die hypochrome gastrogene Anämie und die hypochrome enterogene Anämie (Klin. Wochenschrift N° 18, p. 698, 1933).

Vinson P. P. — Hysterical Dysphagia (Minnesota Med. t. 5. p. 107, 1922).

Weissenbach R. I. — Les syndromes anémiques et leur traitement (Editeur Gaston Douin, 1924).

Winigradow W. W. — Ueber hyper und hypochromie bei Anämia perniciosa (Klin. Wochenschrift juillet 1927 p. 1290)

Warbourg E. et Joergensen St. — Psychosis and neurasthenia associated with achylia gastrica and megalocytosis and the relation between this syndrome and pernicious anemia (Acta med. Scandinavica t. 70 p. 193, 1929).

Witts L. I. — Varieties of secondary anemia and their treatment (Britisch med. Association, analysé in Lancet t. 2, p. 531, 1931).

— The syndrome of glossitis, dysphagia and anemia (Guy's Hosp. Rep. t. 81. p. 193, 1931).

— Chronic microcytic anemia (Britisch med. Journ. t. 2. p. 883, 1931).

Wough F. R. — Hypochromic anemia with achlorhydria (Arch. of int. Med. janvier 1931. p. 71).

Zadek J. — Frühstadien kryptogenetischer perniziösen Anämien (Berl. Klin. Wochenschrift Oct. 1921. p. 1213).

SCHIRMECK
IMPRIMERIE J. GIROLD
1934